

JOÃO FARIAS GUERREIRO

SISTEMAS DA COLINESTERASE DO SORO, ABO E RH NA POPULAÇÃO DE
BELÉM - FREQUÊNCIAS GÊNICAS E ESTIMATIVAS DE MISTURA RACIAL

CURITIBA

1983

JOÃO FARIAS GUERREIRO

**SISTEMAS DA COLINESTERASE DO SORO, ABO E Rh NA POPULAÇÃO DE
BELÉM - FREQUÊNCIAS GÊNICAS E ESTIMATIVAS DE MISTURA RACIAL**

Dissertação apresentada ao Curso
de Pós-Graduação em Genética da
Universidade Federal do Paraná,
para obtenção do título de Mestre
em Ciências, na área de Genética
Humana.

CURITIBA

1983

Ao meu pai Osvaldo e
minha mãe Dilma (em
memória)

À Leilla, Juliana e Bernardo

AGRADECIMENTOS

- À Dra. Eleidi Alice Chautard Freire Maia, orientadora e amiga, pelo apoio, experiência e conhecimentos transmitidos;

- Ao Curso de Pós-Graduação em Genética da Universidade Federal do Paraná.

- À Universidade Federal do Pará e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) - Plano Institucional de Capacitação de Docentes (PICD) - pelo apoio financeiro que permitiu a realização deste trabalho;

- Ao Departamento de Genética da Universidade Federal do Pará, pela oportunidade concedida;

- Ao Dr. João Paulo do Valle Mendes, Vice-Reitor da Universidade Federal do Pará, pela confiança em nós depositada;

- À amiga Maria Lúcia Harada Hamel, pela grande ajuda na obtenção da amostra estudada;

- Ao Prof. Sérgio Luis Primo Parmo, pela amizade e valiosa colaboração na realização deste trabalho;

- Ao Centro de Computação Eletrônica da Universidade Federal do Paraná, pela permissão concedida para realizar a análise estatística no sistema DEC-10.

- Aos Bancos de Sangue da Santa Casa de Misericórdia do Pará e da Beneficente Portuguesa e à Fundação Regional de Hemoterapia do Estado do Pará, que forneceram a amostra uti-

lizada no presente trabalho;

- Aos colegas do Curso de Pós-Graduação em Genética da Universidade Federal do Paraná, pela amizade e agradável convívio;
- Aos professores e funcionários do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná, pela fraternal acolhida;
- Aos amigos José Rodolfo de Lacerda e Maria das Graças Bicalho de Lacerda, pela amizade e carinho com que nos distinguiram;
- Aos amigos Francisco Renato Rodrigues de Souza e Lúcia Nancy Navarro de Souza, pela amizade e atenção a nós dispensadas;
- Ao Edmundo Dineli da Costa e Ana Luzia Carvalho Dineli da Costa, pela amizade e carinhosa acolhida;
- Às minhas queridas irmãs Ana Clotilde e Dilma Maria, pela ajuda na codificação dos dados da amostra;
- À Irene Sedoski, pela incansável tarefa de limpeza do material de laboratório utilizado durante a realização deste trabalho;
- Às amigas Maria Antonia da Veiga Carim e Maria Ilma da Silva Mera, pela ajuda na coleta dos dados do material estudado;
- À Rosalie Nunes Araujo, pela paciente e cuidadosa datilografia deste trabalho;
- Às queridas tias Hilda, Florinda e Isaura, por tudo o que têm feito por nós;
- À Leilla, minha esposa, pela ajuda e compreensão.

SUMÁRIO

	PÁGINA
Lista de tabelas	vii - ix
Prefácio	x
I Introdução	1
1. Colinesterase do soro	1
1.1. Histórico	1
1.2. Aspectos bioquímicos	2
1.2.1. Aspectos gerais	2
1.2.2. Estrutura molecular	2
1.3. Fisiologia	4
1.4. Determinação genética	5
1.4.1. Locos da colinesterase do soro	5
1.4.2. Variantes do loco <u>CHE1</u>	6
1.4.2.1. Variante atípica	6
1.4.2.2. Variante resistente ao fluoreto..	8
1.4.2.3. Variantes silenciosos	9
1.4.2.4. Variante Cynthiana	10
1.4.2.5. Variante J	11
1.4.2.6. Variante resistente à succinilco- lina	11
1.4.2.7. Variante Newfoundland	12
1.4.3. Variante do loco <u>CHE2</u>	12
1.4.3.1. C5+	12

	1.5. Distribuição populacional dos alelos da colinesterase do soro	14
	1.5.1. Alelo <u>CHE1</u> *A	14
	1.5.2. Alelo <u>CHE1</u> *F	15
	1.5.3. Alelos silenciosos	16
	1.5.4. Alelo <u>CHE2</u> *C5+	16
	2. Sistemas eritrocitários ABO e Rh	26
	3. Mistura racial	27
	4. A população de Belém	28
	4.1. Histórico	28
	4.2. O componente caucasóide	29
	4.3. Negros e indígenas	30
	4.4. Imigrações internas	30
	4.5. Presença estrangeira no Pará	31
	4.6. Atual população de Belém	31
II	Material e Métodos	34
	1. Obtenção da amostra	34
	2. Métodos laboratoriais	34
	3. Descrição da amostra	38
	4. Análise estatística	46
	4.1. Frequências gênicas	46
	4.2. Mistura racial	47
	4.3. Outros testes	48
III	Resultados	49
	1. Parâmetros migratórios	49
	2. Sistemas eritrocitários ABO e Rh	56
	3. Colinesterase do soro	56
	4. Mistura racial	64
IV	Discussão	70
	1. Parâmetros migratórios	70
	2. Sistemas eritrocitários ABO e Rh	73
	3. Colinesterase do soro	76
	4. Mistura racial	83
V	Resumo e conclusões	86
VI	Summary and conclusions	88
VII	Referências bibliográficas	90

LISTA DE TABELAS

	Página
1. Comportamento das colinesterases do soro usual e atípica em relação a dois diferentes substratos, na ausência e na presença de inibidores..	7
2. Distribuição das frequências fenotípicas e gênicas do sistema da colinesterase do soro em diferentes populações.....	17
3. Incidência do fenótipo C5+ em diversas populações ,,,	23
4. Nordestinos presentes em Belém, segundo os estados de origem	32
5. Estrangeiros presentes em Belém, segundo os países de origem	33
6. Número e frequência de indivíduos amostrados, de acordo com a instituição onde foram obtidos os dados.....	39
7. Distribuição sexual dos indivíduos da amostra	40
8. Distribuição dos grupos raciais na amostra....	41
9. Distribuição etária na amostra estudada.....	42
10. Distribuição das categorias ocupacionais dos indivíduos da amostra	43
11. Distribuição dos locais de nascimento dos indivíduos amostrados	44
12. Distribuição dos locais de nascimento dos pais e avós brasileiros dos indivíduos da amostra..	45
13. Distribuição dos locais de origem dos indivíduos estudados e as respectivas distâncias para Belém, classificados por grupo racial	50
14. Distribuição, em intervalos de classe, das distâncias entre os locais de origem dos indivíduos	

os estudados até Belém, classificados por grupo racial	51
15. Distribuição da distância marital entre os genitores dos indivíduos da amostra, classificados por grupo racial	52
16. Distribuição do raio matrimonial médio na amostra estudada, classificada por grupo racial	53
17. Médias e desvios padrões da distância marital entre os genitores dos indivíduos estudados em Belém, classificados por grupo racial, considerando-se e excluindo-se estrangeiros.....	54
18. Médias e desvios padrões do raio matrimonial médio na amostra estudada, classificada por grupo racial, considerando-se e excluindo-se estrangeiros	55
19. Distribuição dos fenótipos dos sistemas ABO e Rh com as respectivas frequências gênicas..	57
20. Distribuição dos fenótipos dos sistemas ABO e Rh, e as respectivas frequências gênicas, classificados por grupo racial	58
21. Incidência do alelo atípico (<u>CHE1</u> *A) na população de Belém, de acordo com o grupo racial.	59
22. Distribuição racial, sexual e dos locais de origem dos indivíduos com fenótipo CHE1 UA ..	61
23. Distribuição da naturalidade dos pais e avós dos indivíduos com fenótipo intermediário ...	62
24. Resultado da análise de regressão múltipla escalonada, aplicada a dados referentes à amostra estudada, tendo como variável dependente a atividade da colinesterase do soro.....	63
25. Resultado da análise de regressão múltipla escalonada, aplicada a dados referentes à amostra estudada, tendo como variável dependente os valores de absorbância do tubo teste	65

26.	Resultado da análise de regressão múltipla <u>es</u> calonada, aplicada a dados referentes à amo- stra estudada, tendo como variável dependente o grau de inibição da colinesterase do soro pelo Ro 2-0683	66
27.	Estimativa da composição étnica da população de Belém, utilizando o sistema sanguíneo ABO e a colinesterase do soro como marcadores ...	67
28.	Frequências gênicas das populações parentais utilizadas no cálculo da mistura racial	69
29.	Valores médios (em Km) de migração, calculados para Belém e para Curitiba, de acordo com o grupo racial.....	71
30.	Valores médios (em Km) da distância marital dos genitores dos indivíduos estudados em Be- lém e em Curitiba, de acordo com o grupo ra- cial	72
31.	Valores médios (em Km) do raio matrimonial médio, calculados para Curitiba e Belém, de acordo com o grupo racial	74
32.	Frequências gênicas do sistema ABO em popula- ções do norte do Brasil	75
33.	Frequências gênicas do sistema Rh em popula- ções do norte do Brasil	77
34.	Distribuição das frequências gênicas do siste- ma ABO em algumas populações brasileiras	78
35.	Frequência do alelo d em algumas populações brasileiras	79
36.	Comparação da distribuição da frequência do alelo <u>CHE1</u> * <u>A</u> em populações brasileiras	80
37.	Demonstração das estimativas da composição ra- cial da população de Belém e de outras popula- ções do Norte do Brasil	84

PREFÁCIO

Este trabalho foi desenvolvido tendo como objetivo principal estimar a frequência do alelo atípico da colinesterase do soro na população de Belém comparando-a com as estimativas feitas para outras populações, bem como avaliar possíveis influências de fatores genéticos e/ou ambientais sobre a atividade da enzima.

O alelo atípico é responsável pela produção de uma colinesterase do soro com propriedades diferentes da usual, entre as quais a hidrólise deficiente da succinilcolina, um relaxante muscular de efeito fugaz bastante utilizado em anestesia geral. Os indivíduos portadores da colinesterase do soro atípica são mais sensíveis à succinilcolina, a qual pode desencadear nesses indivíduos uma paralisia muscular prolongada que pode ser fatal.

Considerando que a ocorrência do alelo atípico é quase que exclusiva de populações caucasóides, utilizamos esse alelo como marcador genético para avaliar o grau de mistura racial na população de Belém.

Como a amostra por nós estudada já havia sido tipada para os sistemas eritrocitários ABO e Rh, resolvemos então complementar nosso trabalho incluindo esses dados, considerando o fato de que apenas dois trabalhos haviam sido publicados com referência ao sistema ABO na população de Belém, um dos quais em 1927 em uma amostra de apenas 274 indivíduos, e que, em relação ao sistema Rh, nenhum trabalho havia sido publicado até então. Além disso, os dados referentes ao sistema eritrocitário ABO nos permitiram estimar também a composição racial da população de Belém.

I - INTRODUÇÃO

1. COLINESTERASE DO SORO

1.1. Histórico

A partir de 1950, a succinilcolina, droga que normalmente provoca paralisia muscular passageira, começou a ser utilizada em larga escala, como agente indutor em anestesia geral. Em seguida, vários casos de resposta anormal à droga passaram a ser relatados, apresentando uma paralisia muscular prolongada, com apnéia intensa. Nesses casos foram encontrados baixos níveis de atividade da enzima colinesterase do soro, e esse fato passou a ser considerado como causa da resposta anômala à succinilcolina (BOURNE & cols., 1952; EVANS & cols., 1952). Posteriormente, vários casos de ocorrência familiar de baixos níveis de atividade dessa enzima foram descritos (FORBAT & cols., 1953; LEHMANN & RYAN, 1956; ALLOT & THOMPSON, 1956; KALOW, 1956; LEHMANN & cols., 1958). Essas observações levaram à sugestão de que a atividade deficiente da colinesterase era geneticamente determinada.

Exames da colinesterase do soro, de indivíduos com paralisia muscular prolongada, permitiram determinar uma variante estrutural que apresentou propriedades atípicas, entre as quais a hidrólise deficiente da succinilcolina (KALOW & GENEST, 1957; KALOW & STARON, 1957; KALOW & DAVIES, 1958; DAVIES & cols., 1960). Esta variante foi denominada atípica. Outras variantes foram mais tarde descobertas e serão referidas em outro item.

1.2. Aspectos bioquímicos

1.2.1. Aspectos gerais

As colinesterases são enzimas pertencentes ao grupo das esterases, realizando a hidrólise de ésteres de colina, bem como a de outros tipos. No entanto, a designação colinesterase é restrita a esterases que são inibidas pela fisostigmine (eserina) e por determinados fosfatos orgânicos, tais como o diisopropilfluorofosfato (DFP) e o tetraetilpirofosfato (TEPP).

Na espécie humana, as colinesterases são de dois tipos: acetilcolinesterase (colinesterase verdadeira) e colinesterase do soro. A acetilcolinesterase (acetilcolina acetilhidrolase, E.C. 3.1.1.7.) é encontrada no tecido nervoso e nos eritrócitos, possuindo especificidade de substrato pela acetilcolina. Essa enzima desempenha papel essencial nos mecanismos colinérgicos, através da rápida hidrólise da acetilcolina em acetato e colina. Sua função nos eritrócitos, entretanto, é desconhecida. A colinesterase do soro (acetilcolina acilhidrolase, E.C. 3.1.1.8.), também conhecida como butirilcolinesterase e pseudocolinesterase, é encontrada no plasma e em diversos tecidos, particularmente no coração, pâncreas e cérebro. Diferentes ésteres de colina, tais como acetilcolina, butirilcolina e benzoilcolina são rapidamente hidrolisados por essa colinesterase, bem como, outros tipos de ésteres, tais como o ácido acetilsalicílico.

1.2.2. Estrutura molecular

A colinesterase do soro é uma glicoproteína que contém diversos resíduos de ácido siálico (SVENSMARK, 1961), sendo caracterizada como uma alfa-2-globulina por SURGENOR & ELLIS (1954). A enzima apresenta múltiplas formas moleculares, e em eletroforese em gel de amido pH 8.6, se detectam quatro bandas de atividade colinesterásica denominadas C1, C2, C3 e C4, em ordem decrescente de mobilidade (HARRIS & cols., 1962). Por

outro lado, em pH 5.0, as isozimas possuem a mesma mobilidade, aparecendo apenas uma banda (HARRIS & cols., 1963). As isozimas possuem pesos moleculares diferentes (LaMOTTA & cols., 1970). Admite-se que aproximadamente 90% da atividade total da colinesterase do soro deve-se à fração C4. Essa isozima é uma molécula constituída por quatro cadeias polipeptídicas (SCOTT & POWERS, 1972; MUENSCH & cols., 1976), cada uma delas com peso molecular de aproximadamente 80.000 daltons. De acordo com LOCKRIDGE & cols. (1979), essas cadeias estão ligadas de modo não-covalente, na constituição do tetrâmero, e a estrutura quaternária da molécula consiste de um dímero de dímeros com duas pontes de dissulfeto intercadeias. Cada dímero consiste de duas subunidades ligadas entre si por uma única ponte de dissulfeto e cada subunidade contém de três a cinco pontes de dissulfeto intracadeias. Foi verificado que a conformação ativa da enzima não se altera pela redução e alquilação das ligações de dissulfeto, o que sugere que essas ligações estejam localizadas próximas da superfície da molécula e que não sejam essenciais para a manutenção da sua conformação ativa. No entanto, as ligações de dissulfeto parecem ser importantes na manutenção da estabilidade da enzima.

O peso molecular da isozima C1 é idêntico ao de uma subunidade de C4 e essa isozima pode ser obtida a partir de C4 mediante congelamento e descongelamento, por incubação em reagentes sulfidríla e uréia, e por dissociação espontânea. Verificou-se também que a isozima C4 pode ser obtida a partir de C1, quando estocada por um certo tempo. Esses achados foram considerados como sugestivos de que C1 e C4 possuem a mesma subunidade ou então subunidades semelhantes (LaMOTTA & cols., 1970; GAFFNEY, 1970; LA DU & DEWALD (1971). SCOTT & POWERS (1972) também encontraram evidências de que as isozimas C1 e C4 têm o mesmo polipeptídeo. SAED & cols. (1971) demonstraram que a fração C1 é um monômero. Através de estudos eletroforéticos com as isozimas C1 a C4, após tratamento com uréia e cisteína, TORTOLERO & MEDINA (1978) verificaram a ocorrência de apenas uma banda correspondente a C1, ao invés das quatro detectadas sem o tratamento com uréia e cisteína. Esses achados apoiaram fortemente a hipótese de que C4 é um homopo-

l mero e que as isozimas C1 a C4 representam tão somente diferentes estados de agregação de um mesmo polipeptídeo ativo (C1).

Por analogia com a acetilcolinesterase e outras enzimas hidrolíticas, considera-se que a colinesterase do soro também possua um centro ativo constituído por um sítio aniônico e um sítio ester sico. O sítio aniônico, negativamente carregado , tem função de orientação, ligando-se a uma por  o da molécula do substrato carregada positivamente. O sítio ester sico inicia a hidrólise ligando-se covalentemente ao grupo carbonil da molécula do substrato, onde ocorrerá a clivagem (WILSON , 1954).

Admite-se que exista um centro ativo em cada subunidade estrutural da enzima (LOCKRIDGE & cols., 1978). Assim, a isozima C4 possuiria quatro centros ativos por molécula. No entanto, estudos realizados por MUENSCH & cols. (1976) e GOEDDE & AGARWAL (1978) revelaram a presença de apenas dois centros ativos na isozima C4. Possíveis explicações para essa ocorrência consideram que: 1) uma quantidade considerável de material enzimático inativo possa estar presente e ser co-cromatografado durante o processo de purificação da enzima; 2) uma por  o de cada subunidade da isozima pode ser inativa enzimaticamente, devendo-se considerar que 24% da molécula da enzima são representados por carb hidratos e ácido siálico que podem desempenhar papel importante no bloqueio de centros ativos; 3) cada subunidade pode ter um centro ativo, mas a associação para constituir o tetrâmero ocasiona um bloqueio parcial desses centros (MUENSCH & cols., 1976; GOEDDE & AGARWAL, 1978).

1.3. Fisiologia

A função da colinesterase do soro não é conhecida, embora algumas hipóteses tenham sido formuladas a esse respeito. CLITHEROW & cols. (1963) propuseram que a principal função biológica da colinesterase do soro seja a hidrólise da butirilcolina produzida durante o metabolismo de ácidos graxos, de modo a prevenir os efeitos tóxicos dessa substância. A presença dessa enzima em células de Schwann de diversos nervos e a intercalação com a bainha de mielina de alguns ax nios centrais

sugerem que ela possa atuar na manutenção do revestimento de mielina. Uma outra sugestão, a de que seja um precursor da acetilcolinesterase, não foi demonstrada conclusivamente, existindo várias questões a serem esclarecidas, principalmente em relação ao papel da enzima fora dos tecidos nervosos. LAWRENCE & MELNICK (1961) demonstraram que a colinesterase do soro circula em estado inativo pelo organismo, associada a beta-lipoproteínas, com as quais forma complexos relativamente instáveis. No entanto, sua função específica, em relação às beta-lipoproteínas é desconhecida. Para GEREBTZOFF & cols. (1954) a colinesterase do soro estaria relacionada com a assimilação de alimentos pelo organismo, considerando que se verifica uma significativa redução da atividade da enzima após períodos de jejum. Uma outra hipótese é a de que essa enzima estaria relacionada com o metabolismo dos lipídeos, uma vez que se observa que os níveis de enzima estão elevados em cerca de 80% dos pacientes com obesidade ou com hiperlipoproteïnemia. FUNNEL & OLIVER (1965) sugeriram que a colinesterase do soro atuaria no controle dos níveis de colina livre e de acetilcolina no soro. No entanto, indivíduos que não apresentam atividade colinesterásica não manifestam qualquer sinal clínico que possa ser relacionado à deficiência enzimática.

1.4. Determinação genética

1.4.1. Locos da colinesterase do soro

A determinação genética da colinesterase do soro é explicada através de dois locos autossômicos denominados CHE1 e CHE2 (designação de acordo com o Sistema Internacional de Nomenclatura dos Genes Humanos, 1979). A maioria das variantes conhecidas da colinesterase do soro são atribuídas a alelos do loco CHE1. O loco CHE2 possui os alelos CHE2*C5+ e CHE2*C5- que determinam, respectivamente, a presença e ausência de um

componente enzimático extra (banda C5). Outras possíveis variantes para o loco CHE2 (C6 e C7) têm sido descritas (LA MOTTA & cols., 1965, 1968, 1970; GAFFNEY, 1970). JUUL (1968) descreveu a ocorrência de um total de 12 isozimas.

1.4.2. Variantes do loco CHE1

1.4.2.1. Variante atípica

KALOW & GENEST (1957), KALOW & DAVIES (1958) e DAVIES & cols. (1960) estudaram o soro de indivíduos com história de resposta atípica à succinilcolina, comparando-a com a enzima de indivíduos normais, e verificaram que apesar desses pacientes apresentarem atividade enzimática abaixo do normal, a grande sensibilidade ao relaxante muscular era devida às diferenças qualitativas entre as duas enzimas. A atividade da enzima atípica foi estudada comparativamente com a atividade da enzima usual frente a diversos substratos de ésteres da colina, bem como a uma série de diferentes inibidores, e os resultados estão representados na Tabela 1. LOCKRIDGE & LA DU (1978) sugeriram que as diferenças entre as duas enzimas devem-se à alteração no peptídeo que contém o centro ativo, mais precisamente o sítio aniônico, da enzima atípica. Essa alteração consistiria na substituição do ácido glutâmico por um outro aminoácido neutro, o que explicaria o fato de que compostos contendo nitrogênio quaternário positivamente carregado têm menor afinidade pela enzima usual, enquanto que a afinidade para o o-nitrofenilbutirato, que não possui carga elétrica, é a mesma para as duas enzimas.

Um teste simples, que permite classificar alguns fenótipos do loco CHE1, foi desenvolvido por KALOW & GENEST (1957). O teste baseia-se na comparação da hidrólise de benzoilcolina na presença e na ausência do inibidor dibucaína, medida em espectrofotômetro. O percentual de inibição da colinesterase do soro pela dibucaína é expresso pelo "número de dibucaína" (DN), obtido pela fórmula:

$$DN = 100 \left(1 - \frac{\text{Absorbância na presença de dibucaína}}{\text{Absorbância na ausência de dibucaína}} \right)$$

Tabela 1. Comportamento das colinesterases do soro usual e atípica em relação a dois diferentes substratos, na ausência e na presença de inibidores.*

Inibidores	Substratos	
	Benzoilcolina	Acetato de alfa-naftil
Sem inibidor	Atividade da usual de 2 a 5 vezes maior que a da atípica	Atividade da usual cerca de 1,3 vezes maior que a da atípica
DFP e TEPP	Inibição idêntica	Sem informação
Succinilcolina e Decametônio	Reduzida afinidade em relação à atípica; inibição da usual foi 100 vezes maior	Sem informação
Colina, Clorpromazina, Fisostigmina, Dibucaina, Neostigmina, Ro 2-0683	A inibição diferencial (CHE1 U > CHE1 A) aumenta com a potência do inibidor	Inibição idêntica à verificada com benzoilcolina
Fluoreto de sódio	A enzima usual foi 5 vezes mais inibida que a atípica	A inibição da usual foi inferior duas vezes à da atípica
Cloreto de sódio	A enzima atípica foi 3 vezes mais inibida que a usual	Sem informação

* De acordo com GIBLETT, 1969

A enzima usual tem um DN de 80 ± 2 e a enzima atípica um DN de 20 ± 4 . Quando a determinação foi feita em uma amostra da população geral, um terceiro fenótipo foi detectado, apresentando um DN de 60 ± 4 . Esse fenótipo foi considerado como "intermediário", apresentando colinesterase usual e atípica em idênticas proporções.

Estudos populacionais da colinesterase do soro realizados por KALOW & STARON (1957) mostraram uma distribuição trimodal do DN. Através de estudos familiares, os resultados puderam ser então explicados pela segregação de dois alelos CHE1*U e CHE1*A. O alelo CHE1*U determina a enzima usual, enquanto que o alelo CHE1*A determina a enzima atípica. Os homozigotos possuem somente a enzima correspondente, enquanto que os heterozigotos têm os dois tipos de enzima.

KALOW & DAVIES (1958) estudaram o soro de indivíduos com fenótipo intermediário utilizando o Ro 2-0683, que inibe com maior intensidade a enzima usual, e os resultados indicaram que as duas enzimas se encontravam em proporções equimoleculares, com atividades diferentes.

1.4.2.2. Variante resistente ao fluoreto

HARRIS & WHITTAKER (1961, 1962) demonstraram que o fluoreto de sódio, como a dibucaína, podia ser utilizado para determinar os fenótipos usual, intermediário e atípico. Quando esses autores realizaram testes com os dois inibidores, observaram que certos soros eram relativamente menos inibidos pelo fluoreto do que pela dibucaína. Esses resultados e estudos familiares levaram HARRIS & WHITTAKER (1962) a sugerir a existência de uma nova variante, com propriedades diferentes da usual e da atípica, que foi denominada de "resistente ao fluoreto" e seu alelo de CHE1*F.

Estudos posteriores forneceram evidências comprobatórias para essa sugestão de HARRIS & WHITTAKER (LEHMAN & cols., 1963; LIDDELL & cols., 1963; GOEDDE & cols., 1964; THOMPSON & WHITTAKER, 1966; SIMPSON, 1967; WHITTAKER, 1964, 1967).

Essa variante exibe menor atividade que a enzima do tipo usual,

possuindo, no entanto, atividade maior que a forma atípica. Os indivíduos com genótipo CHE1*A/CHE1*F apresentam inibição consideravelmente menor que os indivíduos CHE1*F/CHE1*F com o Ro 2-0683, o que permite fazer a distinção entre esses dois genótipos (LIDDELL & cols., 1963).

1.4.2.3. Variantes silenciosos

Estudos familiares de indivíduos portadores da variante atípica mostraram algumas exceções quanto ao padrão de herança (KALOW & STARON, 1957; HARRIS & cols., 1960; LIDDELL & cols., 1962; SIMPSON & KALOW, 1964). Nessas famílias, um dos genitores ou um ou mais filhos de um indivíduo com fenótipo atípico apresentavam apenas colinesterase do tipo usual. KALOW & STARON (1957) sugeriram então que esses indivíduos fossem heterozigotos para o alelo CHE1*A e para um alelo silencioso. Além disso, HART & MITCHELL (1962) e LIDDELL & cols. (1962) descreveram o caso de uma mulher que apresentou apnéia prolongada induzida pela succinilcolina, associada à reduzida atividade da colinesterase do soro. Sua genitora e dois de seus filhos tinham colinesterase do soro com atividade normal, bem como valores normais de DN e FN. Vários outros casos foram descritos posteriormente, e os estudos familiares revelaram resultados compatíveis com a existência de alelo silencioso do loco CHE1, incapaz de produzir enzima funcionalmente ativa. Esse alelo foi denominado "silencioso" (CHE1*S).

HODGKIN & cols. (1965) descreveram uma família com dois indivíduos sem atividade colinesterásica. Estudos imunológicos do soro dessas pessoas não revelaram reação positiva com antisoro para a colinesterase humana. No entanto, GOEDDE & cols. (1965) descreveram dois indivíduos cujas enzimas possuíam atividade de 2 a 3% dos valores normais e apresentavam reação positiva com o antisoro. Depois disso, GOEDDE & ALTLAND (1968) descreveram outros cinco indivíduos dois dos quais não apresentavam atividade da colinesterase do soro e nem reação imunológica positiva. Os outros 3 indivíduos apresentavam atividade colinesterásica, bem como reação imunológica. RUBINSTEIN & cols. (1970) encontraram resultados semelhantes. A hipótese para ex-

plicar esses resultados sugere a existência de dois alelos silenciosos (CHE1*S e CHE1*T). Assim, os indivíduos que não possuem colinesterase do soro ativa e não apresentam reação imunológica positiva, seriam homozigotos para CHE1*S, enquanto que os que apresentam de 2 a 3% de atividade colinesterásica seriam homozigotos para o alelo CHE1*T ou heterozigotos CHE1*S/CHE1*T.

SCOTT & WRIGHT (1976) descreveram um terceiro tipo de alelo silencioso em esquimões, denominado CHE1*R. A enzima produzida por esse alelo apresenta reduzida atividade colinesterásica e pode ser distinguida eletroforeticamente, uma vez que apresenta mobilidade um pouco maior que a da enzima usual.

1.4.2.4. Variante Cynthiana

NEITLICH (1966) descreveu uma família na qual um membro possuía colinesterase do soro com atividade de duas a três vezes maior que a normal (1.278 U). Estudos realizados em familiares desse indivíduo revelaram que uma irmã e uma filha também apresentavam atividade enzimática elevada, com 1.518 U e 1.237 U, respectivamente. Sua mãe possuía atividade colinesterásica moderadamente elevada (566 U). Os DN e FN foram normais em todos os familiares. Estudos eletroforéticos com os soros de elevada atividade colinesterásica revelaram a presença de uma banda extra, fortemente corada, com mobilidade entre C4 e C5. NEITLICH (1966) sugeriu que essa enzima teria uma alteração molecular. No entanto, YOSHIDA & MOTULSKY (1969), através de métodos quantitativos de neutralização imunológica e com testes de inibição pelo diisopropilfluorfosfato (DFP), sugeriram que a enzima variante descrita por NEITLICH não era estruturalmente diferente da usual e que a elevada atividade seria resultante de um aumento considerável em sua produção. Existem indicações de que a mutação responsável por essa variante esteja em um dos locos CHE1 ou CHE2. A variante foi denominada Cynthiana por YOSHIDA & MOTULSKY (1969), com referência ao local onde foi encontrada.

1.4.2.5. Variante J

GARRY & cols. (1976) descreveram uma família numerosa na qual encontraram indicações da segregação de um outro alelo do loco CHE1, e que denominaram de CHE1*J. Nessa família, esse alelo se encontrava em heterozigose com o alelo CHE1*A ou com o CHE1*F. Esses duplos heterozigotos apresentavam respostas características para vários testes e puderam ser distinguidos de todos os demais fenótipos já conhecidos. Também foram encontrados três heterozigotos CHE1*U/CHE1*J, cuja caracterização só foi possível pela análise genealógica. Nenhum caso de homozigose para o alelo CHE1*J foi encontrado na família em questão. Os novos fenótipos foram distinguidos pelo fluoreto de sódio e pela dibucaína, e os indivíduos considerados como CHE1*A/CHE1*J apresentaram um DN entre aquele do fenótipo intermediário e do atípico. Estudos eletroforéticos revelaram a presença de três indivíduos com fenótipo C5+ nessa família.

O alelo CHE1*J condiciona uma redução no número de moléculas circulantes da enzima usual. Isso poderia ser devido a uma redução na síntese ou a uma degradação acelerada das moléculas circulantes da colinesterase do soro. Os resultados obtidos com a inibição pela dibucaína permitiram estimar que esse alelo determina uma redução de aproximadamente 60% das moléculas da enzima.

1.4.2.6. Variante resistente à succinilcolina

AGARWAL & cols. (1975) desenvolveram um método que determina o DN utilizando a succinilcolina como substrato, em substituição à benzoilcolina. AGARWAL & cols. (1976) reexaminando o soro de 21 indivíduos que apresentaram apnéia prolongada após a administração de succinilcolina, e que haviam sido classificados como portadores de fenótipo usual pelos testes da dibucaína e do fluoreto, verificaram que 9 deles apresentavam níveis de atividade enzimática normais, tendo um número de dibucaína baixo (DN=20), semelhante ao da variante atípica; 6 soros não revelaram atividade enzimática e os outros 6 restantes possuíam atividade enzimática e DN comparáveis com os

controles normais. Esses resultados sugeriram a ocorrência de outra variante da colinesterase do soro sensível apenas à succinilcolina. GOEDDE & AGARWAL (1978) relatam estudos familiares para esclarecer o controle genético dessa variante, e os resultados indicaram a presença de um novo alelo no loco CHE1, designado como CHE1*SU.

1.4.2.7. Variante Newfoundland

SIMPSON & ELLIOT (1981) descreveram uma família na qual vários membros apresentavam colinesterase do soro com elevado percentual de inibição pela dibucaína, particularmente quando o substrato utilizado foi a succinilditiocolina, embora o percentual também tenha sido um tanto elevado com a benzoilcolina. Esses autores sugeriram que esses indivíduos fossem portadores de uma variante enzimática que tem reduzida afinidade pela succinilcolina, sendo determinada por um alelo do loco CHE1 que foi denominado CHE1*NFLD. Nessa família, o probando estudado era heterozigoto CHE1*A/CHE1*NFLD e demonstrou sensibilidade ao suxametônio.

1.4.3. Variante do loco CHE2

1.4.3.1. C5+

Esta variante foi reconhecida por HARRIS & cols. (1962) em cerca de 10% da população inglesa, sendo evidenciada pela presença de uma banda de atividade enzimática adicional (C5), na eletroforese em gel de amido. Através da eletroforese em pH 8,6 são detectadas apenas quatro isozimas denominadas C1, C2, C3 e C4 em ordem decrescente de mobilidade. Na eletroforese bidimensional, entretanto, é possível detectar a presença dessa isozima extra (HARRIS & cols., 1962). Em eletroforese em pH 5, onde as isozimas C1 a C4 apresentam a mesma mobilidade constituindo apenas uma banda, a isozima C5 é detectada pela presença de uma segunda banda (HARRIS & cols., 1963). Atualmente, a detecção da variante C5+ pode ser feita de modo claro e preciso através de eletroforese

em gel de poliacrilamida, sendo possível identificar simultaneamente as isozimas C1, C2, C3, C4 e C5, sem recorrer à eletroforese bidimensional (TORTOLERO & MEDINA, 1977).

Os resultados do estudo de algumas propriedades da banda C5, tais como, desnaturação, cinética e cromatografia, sugerem que o polipeptídeo ativo de C5 seja o mesmo da série C1 a C4 (TORTOLERO & MEDINA, 1978). A isozima C5, ao contrário das isozimas da série C1 a C4, perde sua atividade de modo irreversível na presença de agentes desnaturantes como a uréia 4M. Em cromatografia em Sephadex, as isozimas C4 e C5 eluem juntas, sugerindo que possuem pesos moleculares semelhantes. Considerando esses resultados e o fato de que outros autores (HARRIS & cols., 1963) têm demonstrado que as características de resistência a inibidores da isozima C5 dependem do genótipo no loco CHE1, TORTOLERO & MEDINA (1978) propuseram que o produto do alelo CHE2*C5+ atue sobre o componente C4, modificando-o para dar o componente C5. Esta modificação alteraria a mobilidade eletroforética da isozima, sem alterar, pelo menos de modo significativo, suas características enzimáticas de resistência a inibidores, nem seu peso molecular. Um dado que parece apoiar essa hipótese é a idêntica cinética de hidrólise da benzoilcolina apresentada por soros C5+ e C5-.

Embora a maioria dos autores considere que a isozima C5 seja determinada por um alelo dominante do loco CHE2 (CHE2*C5+) têm sido descritas famílias nas quais ambos os progenitores são C5- e têm filhos C5+ (HARRIS & cols., 1963; ASHTON & SIMPSON, 1966; ALTLAND & cols., 1969; SIMPSON, 1972; SINGH & cols., 1974) o que não está de acordo com o padrão de herança dominante atribuído ao alelo CHE2*C5+. Duas explicações têm sido consideradas: não concordância entre a paternidade biológica e a paternidade legal, e penetrância incompleta do alelo CHE2*C5+. VAN ROS & VERVOORT (1973) verificaram que a técnica eletroforética descrita por ASHTON & SIMPSON (1966), considerada como o método padrão, apresentou resultados falhos na determinação de C5+, quando comparada com o método de ROBINSON & cols. (1957), em gel de agar. Com o método padrão foram detectados 45 portadores de C5 em 683 indivíduos testados, enquanto que através de eletroforese em gel de agar foram detectados 52,

o que representa um acréscimo de 15%. Assim, uma terceira hipótese a ser considerada seria a de erro na determinação do fenótipo C5+.

HARRIS & cols. (1963) sugeriram que a expressão do fenótipo C5+ fosse dependente da presença do alelo CHE1*U. TORTOLERO & MEDINA (1978) propuseram uma interação epistática entre CHE1*U e CHE2*C5+, explicando, assim, a ocorrência de indivíduos C5+ na prole de casais C5-, admitindo que um dos progenitores possua o alelo CHE1*U, mas não o alelo CHE2*C5+, enquanto que o outro possui o alelo CHE2*C5+, mas não o alelo CHE1*U. Entretanto, a hipótese de epistasia não explica o fato verificado por SIMPSON (1966), que encontrou 8 indivíduos que possuíam colinesterase do soro atípica e fenótipo C5+.

1.5. Distribuição populacional dos alelos da colinesterase do soro

1.5.1. Alelo CHE1*A

Os estudos populacionais da variante atípica da colinesterase do soro revelam uma distribuição uniforme na maioria das populações caucasóides, onde a estimativa da frequência média do alelo CHE1*A é de 0,0185 (STEEGMULLER, 1975). Em determinadas populações foram encontrados desvios significativos na frequência desse alelo. Ele é muito raro ou até mesmo ausente em populações da Ásia Oriental (ALTLAND & cols., 1967), algumas tribos indígenas da América do Sul (ARENDTS & cols., 1967), negros africanos (MOTULSKY & MORROW, 1968), e islandeses (NEUMAN & WALTER, 1968). Em oposição, SZEIMBERG & cols. (1972) encontraram frequências bastante elevadas de CHE1*A em judeus do Iraque e do Irã (0,0755 e 0,0482, respectivamente) (Tabela 2).

A análise da distribuição geográfica da incidência de CHE1*A indica que populações com antecedentes raciais semelhantes apresentam frequências gênicas similares. Além disso, a comparação das incidências desse alelo entre os principais grupos raciais humanos (caucasóides, negróides e mongolóides), bem como entre alguns sub-grupos (índios, esquimós e australóides) permite inferir que há grande heterogeneidade entre populações.

ções que pertencem a diferentes grupos (STEEGMULLER, 1975). Embora não existam evidências suficientes que permitam uma interpretação definitiva desse fenômeno, algumas hipóteses foram propostas para explicar essa distribuição do alelo CHE1*A.

Uma das hipóteses considera que taxas de mutação diferentes são responsáveis pela heterogeneidade na distribuição desse alelo entre populações. No entanto, essa hipótese parece bastante improvável, uma vez que não existem indicações de que a taxa de mutação, em um mesmo loco, varie entre populações.

Uma outra hipótese considera que a heterogeneidade é consequência de pressões seletivas diferentes. Tal hipótese não foi ainda testada em virtude do desconhecimento da exata função biológica da colinesterase do soro.

De acordo com STEEGMULLER (1975) uma explicação mais plausível é a de que a distribuição heterogênea do alelo entre populações deve-se à deriva genética e ao efeito fundador. Em eras passadas, as populações humanas consistiriam de pequenos grupos vivendo um tanto separados, mas dividindo-se em subgrupos, de tempo em tempo. Assim, parece razoável admitir-se que um determinado alelo possa ter sido fixado em qualquer grupo através de deriva genética e/ou efeito fundador. A migração e ocasional miscigenação entre os grupos, teriam possibilitado a difusão do gene. Sugere-se que em algumas populações com baixa frequência de CHE1*A, tais como, negros norte-americanos e algumas tribos indígenas, ele não existiria originalmente, sendo introduzido por fluxo gênico.

1.5.2. Alelo CHE1*F

A distribuição populacional do alelo CHE1*F tem sido pouco estudada (Tabela 2). Algumas investigações em populações caucasóides indicam que ele é raro ou ausente na maioria dessas populações. Por outro lado, WHITTAKER & REYES (1975) descreveram frequências de 0,048 a 0,089 em populações Bantu do sudeste de Moçambique. WHITTAKER & LOWE (1976) também encontraram frequências altas (0,031 a 0,044) em tribos da Rodésia. SINGH & cols. (1971a) descreveram uma frequência de 0,1287 em uma população Panjabi (Índia), que se constitui na mais alta fre-

quência descrita para esse alelo.

PROPERT & BRACKENRIDGE (1976) consideram que a grande variação observada na distribuição populacional do alelo CHE1*F poderia ser atribuída a uma aparente neutralidade seletiva desse alelo. No entanto, consideram que essa variação pode ser mais provavelmente atribuída à complexa cinética de inibição do fluoreto de sódio verificada inicialmente por HEILBRONN (1965), bem como aos efeitos consideráveis exercidos pela temperatura na inibição do fluoreto de sódio (WHITTAKER & BERRY, 1972; KING & DIXON, 1970). Assim, a determinação do FN deve apresentar erros consideráveis e isso pode explicar a grande variação na frequência do alelo CHE1*F observada em diferentes pesquisas.

1.5.3. Alelos silenciosos

Existem poucos dados referentes à incidência dos alelos silenciosos (Tabela 2). Os estudos já realizados sugerem que esses alelos são muito raros. No entanto, frequências elevadas do alelo CHE1*S têm sido descritas em vários grupos de esquimós. GUTSHE & cols. (1967) descreveram uma frequência de 0,115, enquanto SCOTT & cols. (1970) encontraram esse alelo com frequências de 0,0166 a 0,2231.

1.5.4. Alelo CHE2*C5+

A distribuição populacional do alelo CHE2*C5+ é bastante heterogênea (Tabela 3). Uma exceção é dada pelas populações negras, onde a frequência do alelo é muito baixa (0,003 a 0,029). A explicação possível para essa heterogeneidade na distribuição desse alelo é a de que algumas das populações estudadas representam grupos isolados, nos quais as frequências gênicas podem ser influenciadas por diversos fatores, possibilitando aos grupos apresentarem características próprias. Por outro lado, a hipótese de seleção negativa em relação a CHE2*C5+ é difícil de ser considerada, uma vez que a presença desta variante parece aumentar a atividade da colinesterase do soro, o que dificilmente conferiria desvantagens para os portadores.

Tabela 2 - Distribuição das frequências fenotípicas e gênicas do sistema da colinesterase do soro em diferentes populações

Local	N	Fenótipos							Frequência gênica			Referência
		A	UA	F	UF	AF	S	US	<u>CHE1*A</u>	<u>CHE1*F</u>	<u>CHE1*S</u>	
Europa												
Alemanha Ocidental	8314	3	264						0,0162			Goedde & Altland, 1963 Goedde & cols., 1963 Altland & cols., 1967
Alemanha Ocidental	285		8					1	0,0140		0,0018	Walter & cols., 1965
Alemanha Ocidental	1000		23						0,0115			Prokop, 1971
Alemanha Ocidental	137		2						0,0073			Neumann & Walter, 1968
Alemanha Ocidental	146		2						0,0068			Goedde & cols., 1972b
Alemanha Ocidental	280		7		4				0,0125	0,0071		Steegmuller, 1975
Dinamarca	1278	1	32		1				0,0133	0,0004		Hanel & cols., 1978
Finlândia	317	1	8						0,0158			Singh & cols., 1971b
Finlândia (Lapões)	342		8						0,0117			Singh & cols., 1971b
Finlândia (Lapões)	538		18						0,0167			Singh & cols., 1971b
Finlândia (Lapões)	75		1						0,0067			Singh & cols., 1971b
Finlândia (Alanders)	200		1						0,0025			Singh & cols., 1974
França (Pirineus)	1453	3	104		2			18	0,0378	0,0007	0,0062	Vergnes & cols., 1980
França (Lyon-Beynort)	1594		52		25				0,0163	0,0078		Masson & cols., 1979
França	1522		57						0,0187			Schaap & cols., 1967
Grécia	360		13						0,0181			Kattamis & cols., 1962
Grécia	561		16						0,0143			Morrow & Motulsky, 1965
Grécia	218	1	10		6	1			0,0321	0,0023		Robson & Harris, 1966
Grécia	860		14						0,0081			Fraser & cols., 1969
Grécia	429	5	38	5	9				0,0559	0,0221		Das & cols., 1975
Holanda	322		14						0,0217			Pronk, 1976
Hungria	472		6						0,0063			Walter & cols., 1965
Inglaterra	703		27						0,0192			Kattamis & cols., 1962
Inglaterra	780		23		3	2			0,0160	0,0032		Whittaker, 1968b

Cont.

continuação

Tabela 2 - Distribuição das frequências fenotípicas e gênicas do sistema da colinesterase do soro em diferentes populações

Local	N	Fenótipos							Frequência gênica			Referência
		A	UA	F	UF	AF	S	US	CHE1*A	CHE1*F	CHE1*S	
Europa												
Itália	382		16						0,0209			Whittaker, 1968a
Iugoslávia	363		9						0,0124			Fraser & cols.,1969
Portugal	179		6						0,0168			Kattamis & cols.,1962
Tchecoslováquia	82		7						0,0427			Goedde & Altland,1963
Tchecoslováquia	312		9						0,0144			Altland & cols., 1969
Ásia												
Bornéo	22								0,0000			Whittaker, 1968a
Filipinas	411		2						0,0024			Morrow & Motulsky,1965
Filipinas	427		2						0,0023			Motulsky & Morrow,1968
Iraque	1057	3	56			2			0,0303	0,0009		Szeimberg & cols, 1972
Índia (Assamese)	75		1						0,0067			Goedde & cols., 1972a
Índia (Bengal, Bihar)	139				1				0,0000	0,0036		Steegmuller, 1975
Índia (Khasi)	60								0,0000			Goedde & cols., 1972a
Índia (Vysyas)	490		4		4		12	85	0,0041	0,0041	0,1112	Rao & Gopalam, 1979
Irã (Árabes)	35		1						0,0142			Whittaker, 1968a
Israel (Árabes)	108		2						0,0092			Szeimberg & cols.,1966
Israel (Druzes)	24								0,0000			Szeimberg & cols.,1966
Israel (Judeus ashkenazi)	923	1	29						0,0168			Szeimberg & cols.,1966
Israel (Judeus ashkenazi)	4196		149						0,0178			Szeimberg & cols.,1972
Japão	250				5					0,0100		Omoto & Goedde, 1965
Japão	369				2					0,0027		Altland & cols., 1967
Líbano	1315	1	42						0,0167			Loiselet & Srouji,1968
Líbano e Síria	203		7						0,0172			Szeimberg & cols.,1972
Líbano e Síria	1652		69						0,0209			Szeimberg & cols.,1972

Cont.

Tabela 2 - Distribuição das frequências fenotípicas e gênicas do sistema da colinesterase do soro em diferentes populações

Local	N	Fenótipo							Frequência gênica			Referência
		A	UA	F	UF	AF	S	US	CHE1*A	CHE1*F	CHE1*S	
Paquistão	121		3						0,0124			Neumann & Walter, 1968
Tailândia	723								0,0000			Altland & cols., 1967
Tailândia	500								0,0000			Simpson, 1968
Taiwan	340		1						0,0145			Motulsky & Morrow, 1968
Turquia	725	1	43		3	3			0,0331	0,0041		Sayek & cols., 1967
Turquia	674	1	36						0,0282			Szeimberg & cols., 1972
África												
África do Norte	302								0,0000			Szeimberg & cols., 1966
África do Norte	1106	1	34						0,0163			Szeimberg & cols., 1972
Congo	585		1						0,0009			Morrow & Motulsky, 1965
Gâmbia	102		1		1				0,0049	0,0049		Whittaker, 1968a
Malawi	191				14				0,0000	0,0366		Whittaker & Lowe, 1976
Moçambique	336				41				0,0000	0,0610		Whittaker & Reyes, 1975
Moçambique	162				10				0,0000	0,0309		Whittaker & Lowe, 1976
Moçambique	153		4		1				0,0131	0,0033		Whittaker & Reyes, 1975
Nigéria	69								0,0000			Whittaker, 1968a
Nigéria	33								0,0000			Steegmuller, 1975
Rodésia	1227				85				0,0000	0,0346		Whittaker & Lowe, 1976
Senegal	700								0,0000			Bouloux & cols., 1972
Tristão da Cunha	213								0,0000			Whittaker, 1968a
Zaire	200								0,0000			Van Ros & Vervoort, 1973
Zâmbia	34				3				0,0000	0,0441		Whittaker & Lowe, 1976
América do Norte												
Canadá	41				1					0,0122		Simpson, 1968
Canadá	2017	1	74						0,0188			Kalow & Gunn, 1959
U.S.A. (Branços)	836				11					0,0066		Garry & cols., 1972
U.S.A. (Negros)	115		3						0,0130			Whittaker, 1968a

Tabela 2 - Distribuição das frequências fenotípicas e gênicas do sistema da colinesterase do soro em diferentes populações

Local	Fenótipo								Frequência gênica			Referência
	N	A	UA	F	UF	AF	S	US	<u>CHE1*A</u>	<u>CHE1*F</u>	<u>CHE1*S</u>	
América do Norte												
U.S.A. (Negros)	666		7						0,0053			Motulsky & Morrow,1968
U.S.A. (Negros)	118								0,0000			Lubin & cols., 1971
U.S.A. (Negros)	347		1						0,0014			Lubin & cols., 1971
U.S.A. (Brancos)	266		8						0,0150			Motulsky & Morrow,1968
U.S.A. (Brancos)	1494	2	49						0,0177			Lubin & cols., 1971
U.S.A. (Brancos)	142		8						0,0281			Lubin & cols., 1971
U.S.A. (Brancos)	563		4						0,0036			Becker, 1972
America Central												
México	1352		13						0,0048			Lisker & cols.,1964
México	644		11						0,0085			Lisker & cols.,1967
México	197	2	11						0,0381			Vergnes & Ouilici,1970
Porto Rico	1739		35						0,0101			Garcia & Dias, 1972
América do Sul												
Brasil (Curitiba)	200		5						0,0125			Donin & Lipinski, 1980
Brasil (Curitiba-brancos)	999		30						0,0150			Chautard-Freire-Maia & cols., 1983a
Brasil (Curitiba-negroides)	1015		15			2			0,0084			Chautard-Freire-Maia & cols., 1983a
Brasil (Nordestinos)	2138	1	60		1				0,0145	0,0002		Simpson & Kalow,1965
Brasil (Salvador-negroides)	772		13						0,0842			Chautard-Freire-Maia & cols., 1983b
Brasil (Sudeste)	406		21						0,0259			Magna & cols.,1980

Cont.

Continuação

Tabela 2 - Distribuição das frequências fenotípicas e gênicas do sistema da colinesterase do soro em diferentes populações

Local	N	Fenótipo							Frequência gênica			Referência
		A	UA	F	UF	AF	S	US	<u>CHE1*A</u>	<u>CHE1*F</u>	<u>CHE1*S</u>	
Aborígenes												
Oceania												
Austrália	98		1						0,0051			Horsfall & cols.,1963 Whittaker, 1968a Proper & Brackenridge, 1976
Austrália	100								0,0000			
Austrália	1224		57		13				0,0233	0,0053		
África												
África Central (Pig- meus Babinga)	300								0,0000			Motulsky & Morrow,1968
Nova Guiné	2352		65						0,0138			Curtain & cols.,1965 Motulsky & Morrow,1968
Zaire (Pigmeus Ithuri)	125								0,0000			
América do Norte												
Alaska (Esquimões)	145								0,0000			Gutshe & cols.,1967 Gutshe & cols.,1967
Alaska (Esquimões)	122								0,0000			
Alaska (Esquimões)	379								0,0000			Arends & cols.,1967
Alaska (Esquimões)	63		2						0,0159			Arends & cols.,1967
Alaska (Esquimões)	322						4	66	0,0000		0,1149	Gutshe & cols.,1967
Alaska (Esquimões)	1603						28	301	0,0000		0,1114	Scott & cols.,1970
Groenlândia (Esquimões)	115								0,0000			Vergnes & Quilici,1970
Groenlândia (Esquimões)	146								0,0000			Singh & cols., 1974
U.S.A. (Apaches)	111								0,0000			Morrow & Motulsky,1965

Cont.

Tabela 2 - Distribuição das frequências fenotípicas e gênicas do sistema da colinesterase do soro em diferentes populações

Local	N	Fenótipos							Frequência gênica			Referência
		A	UA	F	UF	AF	S	US	<u>CHE1*A</u>	<u>CHE1*F</u>	<u>CHE1*S</u>	
Aborígenes												
América Central												
México (Apaches)	111								0,0000			Garry, 1971
México (Athabaskan)	141								0,0000			Gutshe & cols.,1967
México (Navajos)	358								0,0000			Garry, 1977
México (Nahuas,Misteques)	377			7					0,0093	0,0000		Lisker & cols.,1964
México (Maias)	197	2	11						0,0381			Vergnes & Ouilici, 1970
América do Sul												
Argentina (Chorot e Mataco)	288		1						0,0017			Vergnes & Quilici, 1970
Brasil (Xavantes)	285								0,0000	0,0000		Tashian & cols.,1967
Bolívia (Aymará e Quechua)	90								0,0000			Arends & cols.,1967
Bolívia (Chipaya)	44								0,0000			Vergnes & Ouilici, 1970
Perú (Aymará e Quechua)	287		2						0,0035			Vergnes & Quilici, 1970
Venezuela (Motilon)	70								0,0000			Arends & cols., 1967
Venezuela (Warrau)	131								0,0000			Arends & cols., 1967
Venezuela (Marikitare)	418		26						0,0311			Arends & cols., 1967

Tabela 3 - Incidência do fenótipo C5+ em diversas populações

Localidade	N	C5+	Incidência	Referência
Europa				
Alemanha Ocidental	952	113	0,119	Altland & cols. 1969
Alemanha Ocidental	150	12	0,080	Goedde & cols., 1972 c
Alemanha Ocidental	586	59	0,101	Steegmuller, 1975
Bélgica	354	40	0,113	Van Ros & Vervoort, 1973
Bulgária	109	9	0,082	Steegmuller, 1975
Espanha	159	14	0,088	Goedde & cols, 1972 b
Espanha	143	14	0,098	Goedde & cols., 1972 b
Espanha	124	8	0,064	Goedde & cols., 1972 b
Espanha	266	14	0,053	Tortolero & Medina, 1977
Espanha (Bascos)	224	25	0,112	Goedde & cols., 1972 a
Finlândia	317	11	0,035	Singh & cols., 1971b
Finlândia (Alanders)	200	15	0,075	Singh & cols., 1974
Finlândia (Lapões)	330	40	0,121	Altland & cols., 1969
Finlândia (Lapões)	538	69	0,128	Singh & cols., 1971b
Finlândia (Lapões)	342	22	0,064	Singh & cols., 1971b
Finlândia (Lapões)	112	8	0,071	Singh & cols., 1971b
Grécia	238	41	0,172	Robson & Harris, 1966
Grécia	397	82	0,206	Fraser & cols., 1969
Grécia	344	32	0,093	Fraser & cols., 1969
Inglaterra	1941	189	0,097	Robson & Harris, 1966
Islândia	25	4	0,160	Robson & Harris, 1966
Polônia	445	26	0,058	Trela, 1966
Portugal	76	6	0,079	Cruz & cols., 1973
Tchecoslováquia	82	0	0,000	Goedde & Altland, 1963
Tchecoslováquia	312	34	0,109	Altland & cols., 1969
URSS (Maris)	295	28	0,095	Singh & cols., 1974
Ásia				
Índia	267	0	0,000	Ananthakrishman & Kirk, 1967
Índia	284	23	0,081	Singh & cols., 1971a
Índia	75	8	0,107	Goedde & cols., 1972a
Índia	60	8	0,133	Goedde & cols., 1972a
Índia	550	20	0,036	Steegmuller, 1975
Índia	490	0	0,000	Rao & Gopalam, 1979

Cont.

Tabela 3 - Incidência do fenótipo C5+ em diversas populações

Localidade	N	C5+	Incidência	Referência
Ásia				
Tailândia	81	11	0,136	Simpson, 1968
Vietnã do Norte	156	8	0,051	Herzog & cols., 1976
África				
Angola	303	4	0,013	Steegmuller, 1975
Malawi	191	6	0,031	Whittaker & Lowe, 1976
Moçambique	162	5	0,031	Whittaker & Lowe, 1976
Moçambique	331	4	0,012	Steegmuller, 1975
Nigéria	68	2	0,029	Steegmuller, 1975
Rodésia	1227	38	0,031	Whittaker & Lowe, 1976
Senegal	224	5	0,022	Steegmuller, 1975
Tristão da Cunha	213	36	0,169	Harris & cols., 1963
Zâmbia	34	0	0,000	Whittaker & Lowe, 1976
Oceania				
Polinésia	497	0	0,000	Simpson, 1968
América do Norte				
Canadá	163	8	0,049	Ashton & Simpson, 1966
U.S.A. (Negros)	100	2	0,020	Robson & Harris, 1966
U.S.A. (Negros)	317	16	0,050	Ashton & Simpson, 1966
América do Sul				
Brasil (Nordestinos)	2102	170	0,081	Ashton & Simpson, 1966
Venezuela	214	18	0,084	Callango & Arends, 1969
Aborígenes				
América do Norte				
Alaska (Esquimões)	1603	75	0,047	Scott & cols., 1970
Canadá (Cree)	589	82	0,139	Simpson, 1968
Canadá (Esquimões)	298	38	0,128	Simpson, 1972

Cont.

Tabela 3 - Incidência do fenótipo C5+ em diversas populações

Localidade	N	C5+	Incidência	Referência
Aborígenes				
América do Norte				
Canadá (Esquimões)	330	39	0,118	Mc Alpine & cols., 1974
Groenlândia (Esquimões)	146	16	0,110	Singh & cols., 1974
América do Sul				
Brasil (Xavantes)	285	0	0,000	Tashian & cols., 1967
Venezuela (Marikitaré)	418	47	0,112	Arends & cols., 1967
Venezuela (Motilon)	70	1	0,014	Arends & cols., 1967
Venezuela (Warrau)	131	0	0,000	Arends & cols., 1967
Oceania				
Austrália	104	0	0,000	Horsfall & cols., 1963

2. SISTEMAS ERITROCITÁRIOS ABO e Rh

As diferenças inter-raciais nas frequências dos alelos do sistema ABO, observadas inicialmente por HIRSZFELD & HIRSZFELD (1918), fizeram com que esse polimorfismo genético tenha sido bastante estudado do ponto de vista evolutivo. Apesar disso, questões fundamentais como a origem e a manutenção desse polimorfismo ainda são controvertidas, pois, algumas situações sugerem a existência de mecanismos seletivos em relação a esse sistema, enquanto que outras indicam que os alelos sejam adaptativamente neutros.

De acordo com CAVALLI-SFORZA & BODMER (1971), o sistema ABO sozinho não é um bom indicador de diferenças raciais, pois, a maior variação na distribuição dos alelos desse sistema é a quase completa ausência de I^B e de I^A em indígenas, e a maior frequência de I^B em orientais em relação aos caucasóides, formando um regular, embora modesto, gradiente. Em oposição, o sistema Rh, do ponto de vista étnico, é muito mais informativo que o sistema ABO. Há uma grande prevalência de R^0 (cDe) em negros, que é raro em caucasóides e orientais, bem como uma elevada frequência de r (cde) em caucasóides, sendo raro ou ausente nos demais grupos raciais. Entre caucasóides norte-europeus e norte-americanos, a frequência de indivíduos Rh-negativos é superior a 15%, tal frequência não atinge 13% entre caucasóides do sul do Brasil, é de cerca de 8% entre os negróides brasileiros e mostra-se com um valor em torno de 9% entre nordestinos brasileiros (BEIGUELMAN, 1979).

Em populações brasileiras, diversos estudos têm sido realizados. SALZANO & FREIRE-MAIA (1967), analisando alguns desses trabalhos, não encontraram indicações de diferenças na variabilidade da frequência dos alelos do sistema ABO em brancos e negros. Nas populações indígenas a frequência observada para o alelo I^0 foi de 100%. Os dados referentes a 150.000 brasileiros foram analisados por SALZANO (1971), que verificou não haver aumento de variabilidade para os alelos do ABO entre os mestiços, como esperado, tendo atribuído esse fato ao número e à composição genética dos ancestrais estrangeiros que originaram a população estudada. Por outro lado, esse autor ve

rificou a ocorrência de uma perfeita gradação no acréscimo do alelo I^B e no decréscimo de I^A no sentido dos brancos para os negros.

Em populações brasileiras não classificadas pela raça, os intervalos de variação nas frequências dos alelos dos sistemas ABO foram os seguintes: I^0 :0,64-0,78; I^A :0,14-0,27; e I^B :0,04-0,17, não sendo muito diferentes das obtidas em brancos e negros.

Em relação ao sistema Rh, em populações brasileiras tipadas apenas com o soro anti-D, o intervalo de variação da frequência do alelo d foi de 0,25-0,44 em brancos, 0,20-0,41 em mulatos e 0,14-0,33 em negros (SALZANO, 1971). Entre os indígenas estudados apenas dois foram Rh-negativo e isso foi considerado como consequência de mistura racial. Verificou-se também uma nítida gradação na frequência média do alelo d , que diminui com o aumento de genes de origem negra.

Em populações da região amazônica brasileira, poucos estudos foram realizados sobre os sistemas ABO e Rh. Na população de Belém, ABEN-ATHAR (1927) estudou 247 indivíduos, encontrando as seguintes frequências gênicas para o sistema ABO: I^0 -0,715; I^A -0,177; I^B -0,108, enquanto que AYRES & cols. (1976), encontraram os alelos I^0 , I^A e I^B com frequências de 0,744, 0,185 e 0,07, respectivamente, em 1.192 indivíduos estudados.

3. MISTURA RACIAL

Apesar das limitações inerentes à metodologia de estudo da composição étnica de populações miscigenadas, os diversos modelos existentes permitem uma avaliação quantitativa razoável do fenômeno da mistura racial em populações humanas.

Os componentes raciais da população de Belém, do ponto de vista genético, foram estudados anteriormente por AYRES & cols. (1968), FRANCO (1973) e SCHNEIDER (1976).

No trabalho de AYRES, os componentes branco, negro e índio foram estimados em 50%, 33% e 17%, respectivamente. Os cálculos foram feitos pelo método descrito por OTTENSOOSER (1962), utilizando-se os sistemas genéticos Diego (Di^a) e Rh (D).

FRANCO (1973), empregando como marcadores genéticos os sistemas Diego, Haptoglobina e Hemoglobina, calculou os componentes raciais da população de Belém nas proporções seguintes: 69% de caucasoídes, 15% de negroídes e 16% de indígenas. Os cálculos também foram feitos pelo método de OTTENSÖÖSER (1962).

Utilizando o sistema Gm como marcador, SCHNEIDER (1976) estimou a proporção dos componentes branco, negro e índio em 53%, 27% e 20%, respectivamente. No mesmo trabalho, o autor combinou as informações referentes ao sistema Gm com as de outros 7 sistemas (ABO, Rh, MN, Se, Di, Hb e Hp), e calculou os valores de miscigenação como: 54% de brancos, 24% de negros e 22% de índios. Nos dois casos, o método utilizado para os cálculos da mistura racial foi o de máxima verossimilhança (KRIEGER & cols., 1965).

Em todos os trabalhos referidos, a contribuição caucasoíde foi a mais significativa. No entanto, verifica-se a ocorrência de resultados diferentes em relação aos valores da contribuição negra e indígena. AYRES & cols. (1976) encontraram valores que sugerem que a proporção de genes provenientes dos negros (33%) seja o dobro daquela de indígenas (17%). FRANCO (1973), apesar de encontrar valores semelhantes para negros e índios (15% e 16%), possivelmente subestimou a participação desses grupos raciais. Nos resultados obtidos por SCHNEIDER (1976) a contribuição dos grupos negro e indígena não difere significativamente (24% e 22%), sendo, no entanto, superiores aos valores obtidos por FRANCO (1973).

4. A POPULAÇÃO DE BELÉM

4.1. Histórico

Antes de Pedro Álvares Cabral chegar ao Brasil, o navegador espanhol Vicente Yanez Pinzon já velejara pela foz do rio Amazonas em março de 1500, bem como o também espanhol Diogo de Lepe. Com a notícia do descobrimento de novas terras, outros navegadores vieram à Amazônia, incluindo o famoso Orellana, que em 1540 anunciou ter descoberto o El-Dorado.

Decorrido um século da viagem de Pinzon, muitos estrangeiros haviam se estabelecido na região amazônica. Enquanto o Maranhão era ocupado pelos franceses, o extremo norte abrigava

estrangeiros de diversas nacionalidades, principalmente ingleses, franceses e holandeses.

Por volta de 1610, os portugueses começaram a lutar pela conquista da região amazônica. Após expulsarem os franceses do Maranhão, partiram para a conquista do Pará. Essa missão foi confiada a Francisco Caldeira de Castelo Branco, que partiu de São Luiz do Maranhão a 25 de dezembro de 1616, comandando uma expedição com três embarcações, chegando a 12 de janeiro ao porto onde seriam lançados os fundamentos da cidade de Belém, à margem da baía denominada de Paranã-Açu pelos nativos, hoje baía de Guajará. Nesse local, construiu-se um fortim de madeira o qual foi denominado "Presépio", que dominava estrategicamente todos os caminhos fluviais que pudessem trazer qualquer perigo à colônia. À nova terra conquistada, Caldeira deu o nome de Feliz Lusitânia, colocando-a sob a proteção de Nossa Senhora de Belém. Mais tarde, já com os foros de Capitania, Belém perderia a designação de Feliz Lusitânia, passando a ser chamada de Nossa Senhora de Belém do Grão Pará (CRUZ, 1973).

4.2. O componente caucasóide

Nas três embarcações que chegaram a Belém a 12 de janeiro de 1616, vieram, além de Francisco Caldeira de Castelo Branco, o guia da expedição, Charles de Vaux, os capitães Pedro de Freitas, Álvaro Neto, Antonio Fonseca e 150 soldados. Além desses, outros "graduados de boa e antiga linhagem portuguesa" estavam presentes na expedição, entre eles o destemido Pedro Teixeira, que haveria de ligar seu nome à conquista do rio-mar. Estes foram os primeiros colonos da região (CRUZ, 1973).

Sucessivamente, foram sendo enviados soldados para a região e apenas em 1639 é que chegaram as primeiras famílias de colonos, em número de 12. Em 1650, sem contar com os religiosos, soldados e indígenas, havia 80 pessoas em Belém. No princípio de 1676 chegaram 50 famílias vindas dos Açores, perfazendo um total de 234 indivíduos e, em 1751, desembarcaram em Belém 96 "povoadores voluntários, ou seja, caçadores de aventuras atraídos pelas propaladas riquezas da região, de permeio com vadios e degredados" (CRUZ, 1973).

4.3. Negros e indígenas

Em 1755, iniciou-se o tráfico de escravos negros da África, com a criação da Companhia Geral do Comércio do Grão Pará e Maranhão, a 6 de junho daquele ano (CRUZ, 1973).

No período compreendido entre os anos de 1755 e 1815, a importação de negros teria atingido um total de 50.910 indivíduos, dos quais 12.587 introduzidos pela Companhia Geral do Comércio (de 1755 a 1778, quando foi extinta) e 38.328 importados por particulares a partir de 1778 até 1815 (BAENA, 1838). A grande maioria dos escravos negros introduzidos no Pará foi proveniente da Guiné Portuguesa (Bissau e Cacheu) e em menor número de Angola e Bengala e outros locais, sendo, a importação feita diretamente da África (VERGOLINO E SILVA, 1968). De acordo com a classificação de RAMOS (1951), os negros que vieram ao Pará pertenceriam ao esquema cultural guineano-sudanês-islamizado, enquanto os do Maranhão pertenceriam à cultura sudanesa-daomeiana (VERGOLINO E SILVA, 1968).

A participação dos indígenas no processo de formação da população paraense foi intensa, através da miscigenação com os caucasóides, predominantemente com os portugueses. Por outro lado, pouca mistura ocorreu entre genes "índios" e "negros", antes do processo de miscigenação com brancos, provavelmente em função da separação geográfica que geralmente existia entre membros relativamente "puros" daquelas duas etnias (SALZANO & FREIRE-MAIA, 1967).

4.4. Imigrações internas

Um outro aspecto importante na colonização do Pará, foi a presença dos imigrantes nordestinos. O flagelo das secas atraiu um grande contingente de nordestinos para a região amazônica a partir de 1845, e especialmente após 1877 (CARNEIRO, 1980). Do mesmo modo o "ciclo da borracha", em suas duas fases, também ocasionou uma grande corrente migratória de nordestinos para a Amazônia (VERGOLINO E SILVA, 1968). O Recenseamento Geral de 1970 encontrou 29.689 nordestinos em Belém, assim dis-

tribuidos: 11.915 maranhenses, 9.283 cearenses, 2.408 piauienses, 2.104 potiguares, 1.532 pernambucanos e 1.285 paraibanos. Os demais Estados do Nordeste concorriam com cifras inferiores a 1.000 indivíduos. (Tabela 4).

4.5. Presença estrangeira no Pará

Apesar da ocorrência de diversas correntes migratórias de estrangeiros para o Brasil, principalmente de italianos, espanhóis, japoneses e alemães, a presença estrangeira mais importante no Pará continuou sendo a de portugueses. A distribuição de indivíduos de nacionalidade estrangeira em Belém, segundo o Recenseamento Geral de 1970, está representada na Tabela 5. No total de 4.643 estrangeiros, 2.618 (56,4%) eram portugueses.

4.6. Atual população de Belém

De acordo com os dados preliminares do Recenseamento Geral de 1980, o tamanho demográfico da região metropolitana de Belém é de 1 milhão de habitantes, constituindo-se na 9ª região metropolitana do Brasil em tamanho demográfico. Em relação ao contingente populacional do município, Belém ocupa a 11ª posição entre os municípios brasileiros. O tamanho populacional de Belém é de 758.111 habitantes, ocupando a 8ª posição entre as cidades mais populosas brasileiras.

Tabela 4 - Nordestinos presentes em Belém, segundo os Estados de origem *

Estados	N	%
Maranhão	11.915	40,1
Ceará	9.283	31,3
Piauí	2.408	8,1
Rio Grande do Norte	2.104	7,1
Pernambuco	1.532	5,2
Paraíba	1.285	4,3
Outros	1.162	3,9
Total	29.689	100,0

*IBGE (1970)

Obs.: O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) publicou, até o momento, apenas os resultados preliminares do Recenseamento Geral de 1980 referentes ao Estado do Pará, dos quais não constam informações sobre migração na população de Belém.

Tabela 5 - Estrangeiros presentes em Belém, segundo os países de origem *

País de origem	N	%
Portugal	2.618	56,4
Japão	645	13,9
Espanha	238	5,1
Itália	211	4,5
E.U.A.	202	4,4
Síria-Líbano	160	3,4
Outros	569	12,3
Total	4.643	100,0

*IBGE (1970)

Obs.: O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), publicou, até o momento, apenas os resultados preliminares do Recenseamento Geral de 1980 referentes ao Estado do Pará, dos quais não constam informações sobre migração na população de Belém.

II - MATERIAL E MÉTODOS

1.1. OBTENÇÃO DA AMOSTRA

A amostra investigada foi obtida na Fundação de Hemoterapia Regional do Estado do Pará, Banco de sangue da Santa Casa de Misericórdia do Pará e no Banco de Sangue do Hospital Beneficente Portuguesa, em Belém, no período entre fevereiro de 1980 e setembro de 1981.

Alíquotas de soro eram mantidas em recipiente com gelo e transportadas ao Laboratório de Genética da Universidade Federal do Pará. Desses soros cerca de 1 ml era remetido para Curitiba sob refrigeração, por via aérea, onde chegava no mesmo dia e em boas condições, sendo estocado em congelador a -20°C . Em fichas apropriadas foram registradas as informações referentes aos indivíduos a mostrados, quais sejam: sexo, data de nascimento, naturalidade, naturalidade dos pais, naturalidade dos avós, grupo étnico, profissão, sistema ABO e sistema Rh. A tipagem dos sistemas sanguíneos ABO e Rh foi feita nos próprios laboratórios onde os sangues eram colhidos, bem como a classificação racial dos indivíduos. Considerando-se a cor da pele, tipo de cabelo e traços fisionômicos, a amostra foi classificada em cinco grupos raciais: branco, misto com índio, misto em geral, negro e amarelo.

2. MÉTODOS LABORATORIAIS

A caracterização dos fenótipos para a colinesterase do soro foi feita através do método descrito por MORROW & MOTULSKY (1968). Esse método consiste na comparação da reação enzimática na presença e na ausência do inibidor Ro 2-0683, através da coloração produzida pela combinação entre o corante (sal de Fast Red) e o produto da hidrólise do substrato acetato de alfa-naftil (alfa naftol). Para interromper a reação enzimática utiliza-se o sulfato de sódio lauril (Duponal).

A enzima do tipo usual é intensamente inibida pelo Ro 2-0683, enquanto que a atípica é apenas discretamente inibida. Quando ambas as enzimas estão presentes, como nos heterozigotos, o substrato é apenas parcialmente hidrolisado.

O método de MORROW & MOTULSKY utiliza os seguintes reagentes:

1. Tampão fosfato pH 7,1:

Na_2HPO_4	0,2M	670 ml
NaH_2PO_4	0,2M	330 ml

2. Substrato (solução estoque):

Acetato de alfa-naftil	56 mg
Acetona	5 ml
Água destilada	5 ml

A solução estoque pode ser mantida em refrigerador por cerca de um mês. Para uso, dilui-se 1 ml da solução em 20 ml de tampão e 79 ml de água destilada.

3. Inibidor:

Ro 2-0683	39,3 mg
Tampão fosfato	100,0 ml

4. Duponal (sulfato de sódio lauril) a 3% em água

5. Corante:

Sal de Fast Red	50 mg
Duponal a 3%	10 ml
Água destilada	15 ml

Para a tipagem foram utilizadas quantidades cinco vezes menores de soro e de reagentes em relação às quantidades usadas originalmente por MORROW & MOTULSKY. Para tanto, utilizaram-se duas micropipetas automáticas OXFORD, tipo 3001 e 3004.

Diluiam-se 10 ul de soro em 10 ml de tampão, e dessa diluição, adicionavam-se 0,2 ml em dois tubos de ensaio previamente rotulados como "teste" e "controle". No tubo controle acrescentavam-se 0,2 ml de tampão e 1,4 ml de substrato. No tubo teste, 0,2 ml de inibidor e 1,4 ml de substrato. Em um outro tubo fazia-se o branco, colocando-se 0,2 ml de tampão,

0,2 ml de inibidor e 1,4 ml de substrato. Em seguida, após os tubos serem agitados, deixavam-se em incubação em banho-maria a 37°C por uma hora. Ao final do período de incubação, os tubos eram removidos do banho-maria e acrescentavam-se 0,2 ml de corante em cada um deles, agitando-os em seguida, para misturar os reagentes. Após 15 minutos procedia-se à leitura em espectrofotômetro (Micronal, B295) a 555 nm, calibrando-se o aparelho com o tubo branco.

O cálculo do percentual de inibição enzimática foi feito pela fórmula seguinte:

$$\% \text{ de inibição} = 100 \left(1 - \frac{\text{absorbância do teste}}{\text{absorbância do controle}} \right)$$

Os valores de inibição entre 82 - 96% indicam que os genótipos são provavelmente CHE1*U/CHE1*U. Percentuais de inibição entre 43 - 67% sugerem que os fenótipos são provavelmente CHE1*U/CHE1*A. Quando os valores estão entre 9 - 30%, os genótipos são classificados como CHE1*A/CHE1*A. Os genótipos CHE1*S/CHE1*S são detectados quando os tubos com e sem inibidor apresentam coloração semelhante à do tubo branco. Por outro lado, heterozigotos CHE1*U/CHE1*S são geralmente classificados como "usuais" por esse método. Os heterozigotos para o alelo resistente ao fluoreto (CHE1*U/CHE1*F) não são detectados e serão classificados também como "usuais". Os heterozigotos para os alelos atípico e resistente ao fluoreto (CHE1*A/CHE1*F), bem como os homozigotos CHE1*F/CHE1*F, serão classificados como CHE1*U/CHE1*A.

Uma avaliação visual era feita observando-se os tubos teste e controle conjuntamente. Quando a enzima tinha atividade normal, o tubo controle apresentava uma coloração alfavema pálida e o tubo teste, coloração ainda mais pálida. No caso de heterozigotos, que apresentam tanto a enzima usual como a atípica, o tubo teste apresentava cerca da metade da intensidade da coloração apresentada pelo tubo controle.

Os soros examinados que apresentaram percentuais de inibição entre 43 - 67% pelo Ro 2-0683, foram também tipados por métodos que utilizam o fluoreto de sódio e a dibucaína como inibidores. Os métodos empregados foram os descritos por DIETZ, RUBINSTEIN & LUBRANO (1973) que utilizam o iodeto de pro

pioniltiocolina (PTCI) como substrato, e o DTNB como corante. Para interromper as reações, o reagente utilizado é o sulfato de quinidina.

A colinesterase do soro hidroliza a propioniltiocolina produzindo radicais sulfidril livres, que reagem com o DTNB produzindo ácido 5-tio-2-nitrobenzônico, que apresenta coloração amarela. Para detectar variantes da colinesterase do soro, a reação é feita na presença e na ausência dos inibidores.

Os reagentes utilizados são os seguintes:

1. Tampão fosfato pH 7,6:

Na_2HPO_4	4,73 g	1000 ml
KH_2PO_4	13,61 g	1000 ml

2. Substrato: iodeto de propioniltiocolina (PTCI), 20 mmol/litro

Dissolver 6,064 mg por ml de solução.

3. Reagente de cor: Ácido nitrobenzônico (DTNB), 0,423 mmol/litro.

Dissolver 167 mg em 1 litro de tampão e guardar em frasco escuro.

4. Inibidores: a) Dibucaína, 0,3 mmol/litro

Dissolver 57 mg de hidrocloreto de Nupercaína (Ciba) em água para fazer 500 ml de solução.

b) Fluoreto de sódio, 40 mmol/litro

Dissolver 84 mg de NaF em 50 ml de água.

5. Sulfato de quinidina:

Dissolver 0,5g em água para fazer 100 ml de solução

Preparavam-se três diluições de PTCI em volumes iguais de água (a), dibucaína (b) e fluoreto de sódio (c). Em seguida, pipetavam-se 3 ml de DTNB-tampão em cada um de 6 tubos de ensaio (A1, A2, B1, B2, C1, C2) necessários para cada teste individual, deixando-se, a seguir, em banho-maria a 37°C. Após 5 minutos, adicionava-se 1 ml de PTCI-água nos tubos A1 e A2, 1 ml de PTCI-dibucaína nos tubos B1 e B2, e 1 ml de PTCI-fluoreto nos tubos C1 e C2. Em seguida, acrescentava-se 1 ml de soro, a 1% em

água destilada, nos tubos A2, B2 e C2. Decorridos 3 minutos, pipetava-se 1 ml de solução de quinidina em cada um dos 6 tubos, e 1 ml de soro a 1% em água destilada, nos tubos A1, B1 e C1. A leitura era feita em espectrofotômetro (Micronal B 295) a 410 nm, lendo-se a absorbância do tubo conhecido contra os respectivos brancos (A1, B1, C1).

O percentual de inibição enzimática pelo fluoreto ou pela dibucaína era calculado pela fórmula:

$$\% \text{ de inibição} = 100 \left(1 - \frac{A \text{ com inibidor}}{A \text{ sem inibidor}} \right),$$

onde A = absorbância

3. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

A amostra investigada constou de 1.002 indivíduos cujas informações e amostras de sangue foram obtidas na Fundação Regional de Hemoterapia do Estado do Pará e nos Bancos de Sangue da Santa Casa de Misericórdia do Pará e do Hospital da Beneficente Portuguesa. Na Tabela 6 estão os totais com que cada uma das citadas instituições contribuiu para a amostra.

Os dados referentes à distribuição sexual e racial da amostra encontram-se nas Tabelas 7 e 8. Dentre os indivíduos amostrados, 929 (93%) são do sexo masculino e 70 (7%) do sexo feminino. A composição racial foi a seguinte: 259 (26,0%) brancos, 637 (64,1%) mistos, 2 (0,2%) mistos com índio, 91 (9,2%) negros e 5 (0,5%) amarelos.

A distribuição etária dos indivíduos da amostra está na Tabela 9. A idade variou entre 16 e 63 anos e a mêdia foi de $30,5 \pm 9,8$ DP para a amostra total. A mediana foi igual a 28,3 anos e cerca de 82% da amostra tem idade inferior a 40 anos. No sexo masculino a variação foi entre 16 e 63 anos, com uma média de $30,0 \pm 9,5$ DP, enquanto que no sexo feminino, a idade variou de 19 a 58 anos com média igual a $36,7 \pm 10,6$ DP.

Na Tabela 10 estão indicados os dados referentes à distribuição das categorias ocupacionais da amostra. Aproximadamente 88% dos indivíduos trabalham em ocupações manuais, das quais 23,9% não são especializadas e 63,8% especializa-

Tabela 6 - Número e frequência de indivíduos amostrados, de acordo com a instituição onde foram obtidos os dados

Instituição	N	Frequência (%)
Santa Casa de Misericórdia do Pará	462	46,1
Fundação Regional de Hemoterapia	500	49,9
Beneficente Portuguesa	40	4,0
Total	1.002	100,0

Tabela 7 - Distribuição sexual dos indivíduos da amostra

Sexo	N	Frequência*
		%
<hr/>	<hr/>	<hr/>
Masculino	929	93,0
Feminino	70	7,0
Desconhecidos	3	
Total	1.002	100,0

* Retirando-se os desconhecidos

Tabela 8 - Distribuição dos grupos raciais na amostra

Grupo racial	N	Frequência *
		%
Branco	259	26,0
Misto	637	64,1
Misto com índio	2	0,2
Negro	91	9,2
Amarelo	5	0,5
Desconhecido	8	
Total	1.002	100,0

* Retirando-se os desconhecidos

Tabela 9 - Distribuição etária na amostra estudada

Faixa etária	N	Frequência* %
15 - 19	86	8,7
20 - 24	260	26,3
25 - 29	197	20,0
30 - 34	148	15,0
35 - 39	115	11,7
40 - 44	81	8,2
45 - 49	43	4,4
50 - 54	36	3,6
55 - 59	16	1,6
60 - 64	5	0,5
Desconhecidos	15	
Total	1.002	100,0

* Retirando-se os desconhecidos.

Tabela 10 - Distribuição das categorias ocupacionais dos indivíduos da amostra

Categorias ocupacionais *	N	Frequência **
		%
0	218	23,9
1	581	63,8
2	19	2,1
3	69	7,6
4	14	1,5
5	10	1,1
Desconhecidos	91	
Total	1.002	100,0

* Categorias ocupacionais: 0 = ocupações manuais não especializadas; 1 = ocupações manuais especializadas e assemelhadas; 2 = supervisão de trabalho manual e ocupações assemelhadas; 3 = ocupações não manuais de rotina e assemelhadas; 4 = posições mais baixas de supervisão ou inspeção de ocupações não manuais; proprietários de pequenas empresas comerciais, industriais, agropecuária, etc.; 5 = profissões liberais, cargo de gerência ou decisão; proprietários de empresa de tamanho médio.

** Retirando-se os desconhecidos.

Tabela 11 - Distribuição dos locais de nascimento dos indivíduos amostrados

Local *	Frequência absoluta	Frequência relativa (%) **
Pará	838	84,1
Amapá	05	0,5
Maranhão	53	5,3
Piauí	10	1,0
Amazonas	11	1,1
Ceará	17	1,7
Roraima	02	0,2
Pernambuco	03	0,3
Bahia	05	0,5
Goiás	06	0,6
Rio Grande do Norte	06	0,6
Paraíba	02	0,2
Acre	02	0,2
Minas Gerais	04	0,4
São Paulo	06	0,6
Mato Grosso	01	0,1
Rio de Janeiro	15	1,5
Mato Grosso do Sul	01	0,1
Santa Catarina	01	0,1
Chile	01	0,1
Bolívia	01	0,1
Portugal	02	0,2
Itália	01	0,1
Japão	04	0,4
Desconhecidos	05	
Total	1.002	100,0

* Ordenado de acordo com a distância crescente em relação ao Pará.

** Retirando-se os desconhecidos.

Tabela 12 - Distribuição dos locais de nascimento dos pais e avós brasileiros dos indivíduos da amostra

Local de Nascimento*	Pai		Mãe		Avô paterno		Avô paterna		Avô materno		Avô materna	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Pará	615	17,2	621	77,5	554	70,3	564	71,6	590	74,2	595	75,0
Amapá	-	-	-	-	-	-	01	0,1	01	0,1	-	-
Maranhão	44	5,5	49	6,1	48	6,1	48	6,1	48	6,0	48	6,1
Piauí	13	1,6	12	1,5	16	2,0	15	1,9	14	1,8	14	1,8
Amazonas	09	1,1	23	2,9	12	1,5	10	1,3	20	2,5	17	2,1
Ceará	46	5,8	33	4,1	58	7,4	64	8,1	42	5,3	46	5,8
Roraima	01	0,1	01	0,1	01	0,1	01	0,1	01	0,1	01	0,1
Pernambuco	05	0,6	05	0,6	05	0,6	05	0,6	05	0,6	06	0,8
Bahia	05	0,6	06	0,7	05	0,6	05	0,6	05	0,6	05	0,6
Goiás	03	0,4	04	0,5	03	0,4	03	0,4	03	0,4	03	0,4
Distrito Federal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rio Grande do Norte	10	1,3	07	0,9	11	1,4	11	1,4	10	1,3	08	1,0
Rondônia	-	-	-	-	01	0,1	-	-	-	-	-	-
Paraíba	02	0,3	01	0,1	04	0,5	04	0,5	02	0,3	03	0,4
Alagoas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sergipe	02	0,3	-	-	03	0,4	01	0,1	-	-	01	0,1
Acre	01	0,1	03	0,4	02	0,3	02	0,3	03	0,4	02	0,3
Minas Gerais	05	0,6	06	0,7	06	0,8	06	0,8	07	0,9	07	0,9
São Paulo	04	0,5	03	0,4	03	0,4	02	0,3	02	0,3	02	0,3
Mato Grosso	01	0,1	01	0,1	01	0,1	01	0,1	01	0,1	01	0,1
Espírito Santo	01	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paraná	-	-	-	-	01	0,1	01	0,1	-	-	01	0,1
Rio de Janeiro	08	1,0	07	0,9	08	1,0	09	1,1	08	1,0	06	0,8
Mato Grosso do Sul	01	0,1	02	0,2	01	0,1	01	0,1	02	0,3	02	0,3
Santa Catarina	01	0,1	02	0,2	01	0,1	01	0,1	01	0,1	01	0,1
Rio Grande do Sul	02	0,3	02	0,2	02	0,3	02	0,3	04	0,5	03	0,4
Desconhecidos	205		201		214		214		207		209	
Total	1002	100,0	1002	100,0	1002	100,0	1002	100,0	1002	100,0	1002	100,0

* Ordenado de acordo com a distância crescente em relação ao Pará.

das.

Os locais de nascimento dos indivíduos amostrados estão representados na Tabela 11, podendo-se verificar que 838 (84,1%) são paraenses e que ocorrem indivíduos nascidos em quase todos os estados do Brasil. Entre esses estados, o Maranhão contribuiu com o maior contingente imigrante (5,3%), seguido pelo Ceará (1,7%) e Rio de Janeiro (1,5%). Também fazem parte da amostra, indivíduos de nacionalidade estrangeira, assim distribuídos: 1 chileno, 1 italiano, 1 boliviano, 2 portugueses e 4 japoneses.

A representação de paraenses, segundo os grupos étnicos, revela 77,1% entre os brancos, 87,4% entre os mistos e 84,6% entre os negros. Os dois indivíduos mestiços com índio são paraenses e, entre os 5 amarelos, 4 são japoneses e 1 é paraense.

Entre os indivíduos brancos, provenientes de outros estados brasileiros, 5,8% são do Maranhão e 3,9% do Ceará. Entre os mistos e negros, a fração mais significativa é de maranhenses, com 4,7% e 7,7%, respectivamente.

As distribuições dos locais de origem dos pais e avós brasileiros dos indivíduos da amostra estão representadas na Tabela 12. Verifica-se que, após o Pará, o Maranhão e o Ceará representam os locais de origem mais frequentes entre os brasileiros. Entre os estrangeiros, os locais de origem mais frequentes são: Portugal, Japão, Itália e Líbano.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.1. Frequências gênicas

Para o cálculo das frequências gênicas do sistema da colinesterase do soro foi empregado o método de contagem genética. No sistema ABO, as estimativas das frequências gênicas foram feitas pelo método de BERNSTEIN (1930). Para o sistema Rh, considerou-se a população de Belém em equilíbrio de Hardy-Weinberg em relação aos genótipos DD, Dd e dd, e a frequência q do alelo d foi calculada a partir de $q = \sqrt{\frac{Rh-}{n}}$ e a frequência p do alelo D a partir de $p = 1 - q$.

4.2. Mistura racial

O grau de miscigenação da população de Belém foi estimado através do método descrito por OTTENSOOSER (1962) e pelo método descrito por ELANDT-JOHNSON (1970). O primeiro método permite determinar os componentes raciais de uma população tri-híbrida, estimando inicialmente a proporção de mistura de um componente racial através da razão entre a diferença de uma delas (p_1 ou p_2) e a população miscigenada (p_m), considerando-a como di-híbrida, pela diferença nas frequências gênicas das populações parentais p_1 e p_2 . Para tanto, é necessário que a frequência do gene marcador seja semelhante em duas das populações parentais, para que possam ser consideradas como um único grupo. O grau de mistura é obtido resolvendo-se a equação

$$x = \frac{p_1 - p_m}{p_1 - p_2}$$

Conhecida a proporção de um dos componentes raciais (a) e a frequência de um outro gene marcador na população miscigenada, a proporção dos outros componentes raciais é deduzida resolvendo-se a equação $ab + xc + (1 - a - x)d = T$, onde b, c e d representam as frequências gênicas conhecidas para as populações ancestrais; T é a frequência gênica na população híbrida; x é a proporção de mistura de outro grupo racial. A proporção y do grupo restante é obtida a partir de $y = 1 - a - x$.

O método de máxima verossimilhança, descrito por ELANDT-JOHNSON (1970), é um modelo de probabilidade que permite estimar a proporção dos componentes raciais de uma população miscigenada utilizando apenas dois parâmetros que são funcionalmente independentes,

$$\alpha_3 = 1 - (\alpha_1 + \alpha_2)$$

onde: α_1 = proporção de mistura caucasóide,
 α_2 = proporção de mistura indígena,
 α_3 = proporção de mistura negróide.

A frequência gênica na população híbrida (H_t) é expressa como uma função linear das frequências gênicas nas populações ancestrais, do seguinte modo:

$$H_t = \alpha_1 q_{1t} + \alpha_2 q_{2t} + \alpha_3 q_{3t}, \quad t = 1, 2, 3 \quad (A)$$

As estimativas de α_1 , α_2 e α_3 , no entanto, só podem ser efetuadas se o número de populações ancestrais for menor que o de alelos e, este, menor ou igual ao número de fenótipos menos um ($c \leq s < k - 1$).

Em particular, quando $c = s - 1$ (como no caso do sistema ABO), é mais fácil calcular os estimadores de máxima verossimilhança das frequências gênicas da população híbrida (h_1 , h_2 e h_3 , ou seja, I^A , I^B e I^O , respectivamente). Os estimadores de α_1 , α_2 e α_3 serão obtidos igualando-se $s - 1$ (2) frequências gênicas esperadas, às obtidas na amostra, ou seja, resolvendo-se $s - 1$ (2) equações do tipo H_t dada por (A).

4.3. Outros testes

Os cálculos de estatística descritiva e de análise de regressão foram realizados pelo Statistical Package for Social Science (SPSS) no computador DEC-10 do Centro de Computação Eletrônica da Universidade Federal do Paraná.

III - RESULTADOS

1. PARÂMETROS MIGRATÓRIOS

A distribuição dos locais de origem dos indivíduos amostrados e das respectivas distâncias para Belém, de acordo com o grupo racial, é exibida nas Tabelas 13 e 14.

Observa-se que 199 (77,1%) dos brancos, 553 (87,4%) dos mistos e 77 (84,6%) dos negros, nasceram no Pará e que entre os imigrantes, o maior contingente populacional está situado entre os que migraram distâncias entre 500 a 1.000 km, representando 6,3% da amostra.

A distância migracional média verificada para a amostra estudada foi de 344 km.

Considerando-se a distribuição dos grupos raciais (branco, misto e negro) entre os locais de origem mais frequentes (Pará, Maranhão, Ceará, Rio de Janeiro, Amazonas e Piauí), verifica-se a ocorrência de diferenças significativas ($\chi^2_{10} = 20,8$; $P < 0,05$). A distância média de migração verificada para os brancos foi de 434 km, enquanto que para os mistos e para os negros as médias foram de 213 e 219 km, respectivamente.

Na Tabela 15 estão representados os dados referentes às distribuições da distância marital entre os genitores dos indivíduos estudados, classificados de acordo com a raça. Como pode ser observado, as distribuições entre os brancos, mistos e negros apresentam diferenças significativas ($\chi^2_2 = 9,75$; $P < 0,01$). Verifica-se uma mobilidade maior entre os genitores de indivíduos brancos que apresentam distância marital média de 441,4 km, enquanto que entre os mestiços o valor dessa medida foi de 188,5 km, e entre os negros, 28 km.

A distância marital de 86% dos genitores dos brancos foi igual a zero, enquanto que entre os genitores dos mistos

Tabela 13- Distribuição dos locais de origem dos indivíduos estudados e as respectivas distâncias para Belém, classificados por grupo racial.

Local de Nascimento	Distância até Belém (Km)	Grupo Racial*					Total
		B	M	MI	N	A	
Pará	0	199	553	2	77	-	831
Amapá	350	2	3	-	-	-	5
Maranhão	845	15	30	-	7	-	52
Piauí	953	5	5	-	-	-	10
Amazonas	1300	4	5	-	2	-	11
Ceará	1576	10	5	-	2	-	17
Roraima	1950	1	1	-	-	-	2
Pernambuco	2090	-	3	-	-	-	3
Bahia	2098	1	4	-	-	-	5
Goiás	2107	-	6	-	-	-	6
Rio Grande do Norte	2117	3	2	-	1	-	6
Paraíba	2264	-	2	-	-	-	2
Acre	2668	-	2	-	-	-	2
Minas Gerais	2527	3	1	-	-	-	4
São Paulo	2917	2	2	-	1	1	6
Mato Grosso	2955	1	-	-	-	-	1
Rio de Janeiro	3273	6	8	-	1	-	15
Mato Grosso do Sul	3299	1	-	-	-	-	1
Santa Catarina	3513	1	-	-	-	-	1
Bolívia	2777	-	1	-	-	-	1
Chile	4464	1	-	-	-	-	1
Portugal	6249	2	-	-	-	-	2
Itália	8233	1	-	-	-	-	1
Japão	18947	-	-	-	-	4	4
Desconhecidos							13
Total		258	633	2	91	5	1002

*B = branco , M = misto, MI = misto com índio, N = negro, A = amarelo

Tabela 14 - Distribuição em intervalos de classe, das distâncias entre os locais de origem dos indivíduos estudados até Belém, classificados por grupo racial.

Distância de Belém (Km)	Grupos raciais				Frequência	
	Branco	Mestiço	Negro	Total	(%)	acumulada
0	199	553	77	829	84,4	84,4
1 - 499	2	3	-	5	0,5	84,9
500 - 999	20	35	7	62	6,3	91,2
1000 - 1499	4	5	2	11	1,2	92,3
1500 - 1999	11	6	2	19	2,0	94,3
2000 - 2499	4	17	1	22	2,2	96,6
2500 - 2999	6	5	1	12	1,2	97,8
3000	8	8	1	17	1,7	99,5
Exterior	4	1	-	5	0,5	100,0
Desconhecidos	-	-	-	13	-	
Total	258	633	91	995	100,0	100,0

Obs.: Não estão incluídos os mistos com índio e os amarelos

Tabela 15 - Distribuição da distância marital entre os genitores dos indivíduos da amostra, classificados por grupo racial

Distância (Km)	Branços		Mistos		Negros		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0	197	0,860	557	0,920	45	0,978	799	0,908
1 - 499	-	-	-	-	-	-	-	-
500 - 999	3	0,013	13	0,021	-	-	17	0,019
1000 - 1499	5	0,021	7	0,012	1	0,022	12	0,013
1500 - 1999	11	0,048	12	0,019	-	-	23	0,026
2000 - 2499	2	0,009	6	0,009	-	-	8	0,009
2500 - 2999	-	-	1	0,002	-	-	1	0,001
3000 - 3499	2	0,009	2	0,003	-	-	4	0,004
3500 - 3999	-	-	1	0,002	-	-	1	0,001
4000	9	0,039	6	0,009	-	-	15	0,017
Total	229	1,000	605	1,000	46	1,000	880	1,000
Média	441,4		188,5		28,0		239,1	

Obs.: Não estão incluídos os mistos com índio e os amarelos

Tabela 16 - Distribuição do raio matrimonial médio na amostra estudada, classificada por grupo racial.

Distância (Km)	Branços		Mistos		Negros		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0	188	0,821	539	0,890	41	0,891	768	0,873
1 - 499	4	0,017	10	0,016	-	-	14	0,016
500 - 999	12	0,052	18	0,030	3	0,065	33	0,038
1000 - 1499	10	0,044	13	0,021	1	0,022	24	0,027
1500 - 1999	4	0,017	12	0,020	1	0,022	17	0,019
2000 - 2499	2	0,009	3	0,005	-	-	5	0,006
2500 - 2999	1	0,004	3	0,005	-	-	4	0,004
3000 - 3499	-	0,004	1	0,002	-	-	2	0,002
3500 - 3999	1	0,004	3	0,005	-	-	4	0,004
4000	6	0,026	3	0,005	-	-	9	0,010
Total	229	1,000	605	1,000	46	1,000	880	1,000
Média	391,1		210,3		105,2		252,2	

Obs.: Não estão incluídos os mistos com índio e os amarelos

Tabela 17 - Médias e desvios padrões da distância marital* entre os genitores dos indivíduos estudados em Belém, classificados por grupo racial, considerando-se e excluindo-se estrangeiros

<u>Grupo racial e parâmetros</u>	<u>Estrangeiros</u>	
	<u>Excluídos</u>	<u>Incluídos</u>
Branco		
Média	246	414
Desvio padrão	829	1.340
Nº estudado	221	229
Misto		
Média	136	189
Desvio padrão	590	1.043
Nº estudado	601	605
Negro		
Média	28	28
Desvio padrão	191	191
Nº estudado	46	46

* Em Km

Tabela 18 - Médias e desvios padrões do raio matrimonial médio* na amostra estudada, classificada por grupo racial, considerando-se e excluindo-se os estrangeiros

Grupo racial e parâmetro	Estrangeiros	
	Excluídos	Incluídos
Branco		
Média	185	391
Desvio padrão	626	1.546
Nº estudado	221	229
Misto		
Média	131	211
Desvio padrão	467	1.002
Nº estudado	601	605
Negro		
Média	105	105
Desvio padrão	326	326
Nº estudado	46	46

* Em Km

e dos negros, esse valor foi observado em 92% e 98%, respectivamente.

Os dados referentes à distribuição dos valores do raio matrimonial médio calculados para a amostra, de acordo com o grupo racial, encontram-se na Tabela 16. Observa-se que 82% dos brancos, 89% dos mistos e 89% dos negros situam-se na classe de distância zero, havendo indicação de maior mobilidade entre os brancos, sendo significativas as diferenças na distribuição inter-racial das distâncias ($\chi^2_2 = 7,7$; $P < 0,05$). As médias verificadas foram de 391 km para os brancos, 210 km para os mistos e 105 km para os negros.

Podemos verificar nas Tabelas 17 e 18 que os valores médios da distância marital e do raio matrimonial médio são bastante afetados pela presença de genitores estrangeiros entre os brancos e mistos. Nos negros, entretanto, esses valores não são modificados.

2. SISTEMAS ERITROCITÁRIOS ABO E Rh

Na Tabela 19 está representada a distribuição dos fenótipos e as frequências gênicas dos sistemas sanguíneos ABO e Rh na amostra estudada.

A distribuição dos fenótipos e frequências gênicas dos referidos sistemas sanguíneos de acordo com os grupos raciais branco, misto e negro, é exibida na Tabela 20. A distribuição dos alelos do sistema ABO não apresenta diferenças inter-raciais significativas ($\chi^2_4 = 3,32$; $P > 0,50$). Por outro lado, diferenças estatisticamente significativas foram observadas na distribuição inter-racial do alelo d ($\chi^2_2 = 7,37$; $P < 0,05$), havendo uma nítida gradação no aumento da frequência desse alelo à medida que diminui a quantidade de genes de origem negra.

3. COLINESTERASE DO SORO

A Tabela 21 exhibe a distribuição dos fenótipos da colinesterase do soro determinados pelo método de MORROW & MOTULSKY (1968), bem como as frequências dos alelos CHE1*U e CHE1*A

Tabela 19 - Distribuição dos fenótipos dos sistemas ABO e Rh com as respectivas frequências gênicas

Fenótipos ABO				Frequências gênicas			Fenótipos Rh		Frequência gênica
O	A	B	AB	I^O	I^A	I^B	Rh^+	Rh^-	d
582 (59,0%)	293 (29,7%)	91 (9,2%)	21 (2,1%)	0,768	0,174	0,058	929 (94,2%)	57 (5,8%)	0,24

Tabela 20 - Distribuição dos fenótipos dos sistemas ABO e Rh, e as respectivas frequências gênicas, classificados por grupo racial.

Grupo Racial		Fenótipos ABO				Frequências gênicas			Fenótipo Rh		Frequência Gênica
		O	A	B	AB	I ^O	I ^A	I ^B	Rh ⁺	Rh ⁻	d
Branços	N	132	90	26	4				229	23	
	%	52,4	35,7	10,3	1,6	0,724	0,208	0,061	90,9	9,1	0,301
Mistos	N	381	179	58	12				599	30	
	%	60,5	28,4	9,2	1,9	0,778	0,165	0,057	95,2	4,8	0,219
Negros	N	60	20	6	4				87	3	
	%	66,7	22,2	6,7	4,4	0,817	0,143	0,057	96,7	3,3	0,181

Tabela 21 - Incidência do alelo atípico (CHE1*A) na população de Belém, de acordo com o grupo racial

Grupo racial	Homozigotos <u>CHE1*U/CHE1*U</u>	Heterozigotos <u>CHE1*U/CHE1*A</u>	Homozigotos <u>CHE1*A/CHE1*A</u>	Percentagem de heterozigotos	Incidência do alelo <u>CHE1*A</u>
Branco	251	8	-	0,0308	0,0154
Misto em geral	627	10	-	0,0157	0,0078
Misto com Índio	2	-	-	0,0000	0,0000
Negro	91	-	-	0,0000	0,0000
Amarelo	5	-	-	0,0000	0,0000
Desconhecido	8	-	-		
Total	984	18	-		

na amostra estudada. Entre os 1.0002 indivíduos estudados, 984 (98,2%) apresentaram percentuais de inibição pelo Ro 2-0683 entre 82% e 96%, enquanto 18 (1,8%) tiveram valores de inibição entre 43% e 67%, variando de 43,9% a 63,6%. Esses indivíduos, considerados como variantes, foram retipados de acordo com DIETZ & cols. (1973), pela dibucaína e pelo fluoreto de sódio, e os resultados obtidos permitiram classificá-los como portadores de fenótipo intermediário CHE1 UA.

Na Tabela 22 estão representados os dados referentes à distribuição sexual, racial e dos locais de origem dos indivíduos com fenótipo intermediário. Podemos observar que dos 18 indivíduos com esse fenótipo, 10 (55,6%) são mistos e nasceram no Pará; os 8 restantes (44,4%) são brancos, dos quais 3 são paraenses, 1 amapaense, 2 piauienses, 1 maranhense e 1 portugueses. Todos os indivíduos com fenótipo intermediário são do sexo masculino. Isto se deve ao fato de que apenas 7% da amostra é do sexo feminino.

Os dados referentes à distribuição da naturalidade entre os genitores e avós dos indivíduos variantes encontram-se descritos na Tabela 23.

A atividade da colinesterase do soro, estimada pelos valores de absorbância observados para a reação enzimática na ausência do inibidor, foi estudada através de análise de regressão múltipla escalonada frente a variáveis biológicas e ambientais que poderiam influenciá-la (idade, tempo de estocagem do soro, raça, sexo, profissão e fenótipo dos indivíduos para a colinesterase do soro). Os resultados são apresentados na Tabela 24.

Com base nesses resultados foi possível concluir que a atividade enzimática dependeu apenas da idade e do tempo de estocagem do soro. A correlação entre a atividade da enzima e a idade foi positiva, significando que a atividade da colinesterase do soro aumentou com a idade. Com o tempo de estocagem do soro, a correlação foi negativa, o que nos permite concluir que a atividade enzimática diminuiu à medida que aumentou o espaço de tempo decorrido entre a colheita do soro e a tipagem da enzima.

Tabela 22 - Distribuição racial, sexual e dos locais de origem dos indivíduos com fenótipo CHE1 UA

Grupo racial	Local de origem	Sexo	Nº estudado	%
Branco	Pará	Masculino	3	16,7
		Feminino	-	
	Amapá	Masculino	1	5,5
		Feminino	-	
	Maranhão	Masculino	1	5,5
		Feminino	-	
	Piauí	Masculino	2	11,2
		Feminino	-	
	Portugal	Masculino	1	5,5
		Feminino	-	
Misto	Pará	Masculino	10	55,6
		Feminino	-	
Total			18	100,0

Tabela 23 - Distribuição da naturalidade dos pais e avós dos indivíduos com fenótipo intermediário

Local de origem dos indivíduos		Local de origem dos ascendentes													
		Pará	%	Maranhão	%	Ceará	%	Piauí	%	Acre	%	São Paulo	%	Portugal	%
Pará	Pai	11	84,6	1	7,7	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7,7
	Mãe	11	84,6	1	7,7	-	-	-	-	1	7,7	-	-	-	-
	Avô Pat	9	69,2	1	7,7	1	7,7	-	-	-	-	-	-	2	15,4
	Avó Pat	9	69,2	1	7,7	2	15,4	-	-	-	-	-	-	-	1
	Avô Mat	8	61,5	1	7,7	2	15,4	-	-	-	-	1	7,7	-	-
	Avó Mat	8	61,5	1	7,7	3	23,1	-	-	-	-	1	7,7	-	-
Amapá	Pai	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Mãe	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Avô Pat	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Avó Pat	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Avô Mat	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Avó Mat	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Maranhão	Pai	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Mãe	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Avô Pat	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Avó Pat	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Avô Mat	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Avó Mat	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piauí	Pai	-	-	-	-	-	-	2	100,0	-	-	-	-	-	-
	Mãe	-	-	-	-	-	-	2	100,0	-	-	-	-	-	-
	Avô Pat	-	-	-	-	-	-	2	100,0	-	-	-	-	-	-
	Avó Pat	-	-	-	-	-	-	2	100,0	-	-	-	-	-	-
	Avô Mat	-	-	-	-	-	-	2	100,0	-	-	-	-	-	-
	Avó Mat	-	-	-	-	-	-	2	100,0	-	-	-	-	-	-
Portugal	Pai	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0
	Mãe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0
	Avô Pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0
	Avó Pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0
	Avô Mat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0
	Avó Mat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0

Tabela 24 - Resultado da análise de regressão múltipla escalonada, aplicada a dados referentes à amostra estudada, tendo como variável dependente a atividade da colinesterase do soro

Variáveis independentes \bar{Y}	$\bar{X} \pm$ Desvio Padrão			$b \pm$ Erro Padrão			t	P
Idade	30,9090	\pm	9,8099	0,00251	\pm	0,00075	3,3467	$P < 0,001$
Dias	146,3141	\pm	108,0782	-0,00022	\pm	0,00007	3,1428	$P < 0,001$
Raça	0,9517	\pm	0,8398	-0,01681	\pm	0,00884	1,9015	$P > 0,05$
Profissão	1,0270	\pm	0,9577	0,01152	\pm	0,00756	1,5238	$P > 0,10$
Sexo	0,0629	\pm	0,2430	0,03470	\pm	0,03020	1,1490	$P > 0,20$
Fenótipo	0,0169	\pm	0,1288	0,05287	\pm	0,05542	0,9540	$P > 0,40$

$\bar{Y} = 0,8984 \pm 0,2154$; $r^2 = 0,03914$; $a = 0,85482$; $N = 890$

Na Tabela 25 estão representados os resultados da análise de regressão efetuada para verificar se os valores de absorbância da colinesterase do soro, na presença de Ro 2-0683, estavam correlacionados às variáveis idade, sexo, raça, profissão, tempo de estocagem do soro e fenótipo do indivíduo. Verificamos que os valores de absorbância do tubo teste foram influenciados pelo fenótipo da enzima, pelo tempo de estocagem do soro e pela idade, visto que dentre os coeficientes de regressão calculados, apenas os relacionados a essas variáveis é que diferiram significativamente de zero. A correlação positiva observada com o fenótipo indicou que os valores de absorbância do tubo teste aumentaram na presença da enzima atípica. Com o tempo de estocagem do soro, a correlação foi negativa, significando que os valores de absorbância do tubo teste diminuíram com o aumento do tempo de estocagem. Com relação à idade, a correlação positiva observada indicou que a absorbância do tubo teste aumentou com a idade.

O percentual de inibição da colinesterase do soro também foi estudado através de análise de regressão, para verificar a influência das mesmas variáveis anteriormente utilizadas e os resultados permitiram concluir que o percentual de inibição foi influenciado pelo fenótipo e pela raça. Em ambos os casos a correlação foi negativa, ou seja, o percentual de inibição da enzima diminuiu na presença da variante atípica, bem como no sentido dos brancos para os negros (Tabela 26)

4. MISTURA RACIAL

A composição étnica da população de Belém foi estimada utilizando-se como marcadores genéticos os sistemas da colinesterase do soro e ABO. Os resultados são mostrados na Tabela 27.

A frequência do alelo CHE1*A adotada para a população parental caucasóide foi a verificada por KATTAMIS & cols. (1962) em portugueses (0,0168). Para as populações parentais negras e indígenas, a frequência desse alelo foi considerada como nula, considerando-se esses dois grupos raciais como um único grupo. Assim, a proporção de mistura caucasóide foi calculada

Tabela 25 - Resultado da análise de regressão múltipla escalonada, aplicada a dados referentes à amostra estudada, tendo como variável dependente os valores de absorbância do tubo teste

Variáveis independentes Y	X \pm Desvio Padrão			b \pm Erro Padrão			t	P
Fenótipo	0,0169	\pm	0,1288	0,17229	\pm	0,00476	36,1954	P < 0,001
Dias	146,3141	\pm	108,0782	-0,00002	\pm	0,00001	2,0000	P < 0,05
Idade	30,9090	\pm	9,8099	0,00014	\pm	0,00006	2,3333	P < 0,05
Raça	0,9517	\pm	0,8398	-0,00066	\pm	0,00076	0,8684	P > 0,30
Profissão	1,0270	\pm	0,9577	-0,00026	\pm	0,00065	0,4000	P > 0,60
Sexo	0,0629	\pm	0,2430	0,00059	\pm	0,00259	0,2278	P > 0,80

$\bar{Y} = 0,0613 \pm 0,0288$; $r^2 = 0,60432$; $a = 0,05721$; $N = 890$

Tabela 26 - Resultado da análise de regressão múltipla escalonada, aplicada a dados referentes à amostra estudada, tendo como variável dependente o grau de inibição da colinesterase do soro pelo Ro 2-0683

Variáveis independentes* Y	$\bar{X} \pm$ Desvio padrão			b \pm Erro padrão			t	P
Fenótipo	0,0169	\pm	0,1288	- 34,93935	\pm	0,95757	36,4875	P < 0,001
Raça	0,9517	\pm	0,8398	- 0,29507	\pm	0,14694	2,0081	P < 0,05
Profissão	1,0270	\pm	0,9577	0,18705	\pm	0,12982	1,4408	P > 0,10
Idade	30,9090	\pm	9,8099	0,00646	\pm	0,01285	0,5027	P > 0,60
Sexo	0,0629	\pm	0,2430	0,23446	\pm	0,51323	0,4958	P > 0,60

$$Y = 86,8181 \pm 5,7829; \quad r^2 = 0,60162; \quad a = 87,28137; \quad N = 890$$

* A variável "Dias" foi excluída do modelo, em vista de seu baixo valor de F

Tabela 27 - Estimativa da composição étnica da população de Belém utilizando o sistema sanguíneo ABO e a colinesterase do soro como marcadores.

Marcadores utilizados	Proporção dos componentes raciais			Método
	<u>Branco</u>	<u>Negro</u>	<u>Indio</u>	
I ⁰ , I ^A	45,0	24,0	30,0	Máxima verossimilhança (Elandt Johnson, 1970)
I ⁰ , <u>CHE1*A</u>	53,3	23,0	24,0	Ottenssooser (1944, 1962); Glass & Li (1953)

de acordo com OTTENSOOSER (1944) e GLASS & LI (1953) em 0,53. A proporção de mistura negróide e indígena foi estimada de acordo com OTTENSOOSER (1962) em 0,23 e 0,24, respectivamente, utilizando o alelo I^0 como marcador indígena.

Através das frequências dos alelos I^A e I^0 nas populações ancestrais caucasóide, negra e indígena (Tabela 38), a proporção de mistura caucasóide foi estimada em 0,45, a negra em 0,24 e a indígena em 0,31, de acordo com o método de ELANDT-JOHNSON (1970).

Tabela 28. Frequências gênicas das populações parentais utilizadas no cálculo da mistura racial

Sistema	Grupo racial	Frequências gênicas			Referências
		<u>I^A</u>	<u>I^B</u>	<u>I^O</u>	
ABO	Negro	0,1552	0,1257	0,7191	Mourant (1954); Hiernaux (1968)
	Índio	0,0000	0,0000	1,0000	Frânco (1980)
	Branco	0,3017	0,0603	0,6380	Xavier da Cunha & Morais (1959); Mourant & cols. (1976)
CHE1		<u>CHE1*A</u>			
	Negro	0,0000			Motulsky & Morrow (1968)
	Índio	0,0000			Arends & cols. (1967)
	Branco	0,0168			Kattamis & cols. (1962)

IV - DISCUSSÃO

1. PARÂMETROS MIGRATÓRIOS

O maior contingente de imigrantes em nossa amostra situou-se entre os que migraram distâncias entre 500 a 1.000 km, sendo representado principalmente por indivíduos provenientes do Maranhão (33,3%). Esse fato pode ser atribuído, em primeiro lugar, a fatores econômicos, visto que Belém é o maior centro urbano da região, e em segundo lugar, à facilidade de locomoção que hoje existe entre São Luiz e Belém. Depois do Maranhão, os Estados brasileiros que mais contribuíram com imigrantes foram o Ceará (10,7%) e o Rio de Janeiro (9,4%).

A presença de nordestinos em Belém sempre foi uma constante a partir de 1845, seja em função do flagelo das secas, seja pela procura de trabalho em frentes pioneiras. Por outro lado, a presença significativa de fluminenses na população estudada parece revelar uma tendência atual no fluxo migratório para Belém.

Comparando os valores médios de migração na população estudada com os observados em Curitiba por CULPI (1981), podemos verificar que, em Belém, o maior valor médio migracional foi encontrado entre os brancos (434 km), enquanto que em Curitiba o maior valor foi encontrado entre os negróides (751 km) (Tabela 29).

Na Tabela 30 estão representados os valores médios (em km) da distância marital dos genitores dos indivíduos que constituem nossa amostra, e os de genitores dos indivíduos estudados em Curitiba por CULPI (1981). Em Belém, o maior valor médio

Tabela 29 - Valores médios (em Km) de migração, calculados para Belém e para Curitiba, de acordo com o grupo racial

Localidade	Grupo étnico	Migração	Referência
Curitiba	Branco	385	Culpi (1981)
Curitiba	Negroide	751	Culpi (1981)
Belém	Branco	434	Presente estudo
Belém	Misto	213	Presente estudo
Belém	Negro	219	Presente estudo

Tabela 30 - Valores médios (em km) da distância marital dos genitores dos indivíduos estudados em Belém e em Curitiba, de acordo com o grupo racial

Localidade	Grupo Étnico	DM	Referência
Curitiba	Branco	64,6	Culpi (1981)
Curitiba	Misto.	80,0 *	Culpi (1981)
Curitiba	Negro	156,7	Culpi (1981)
Belém	Branco	441,4	Presente estudo
Belém	Misto	188,5	Presente estudo
Belém	Negro	28,0	Presente estudo

* Média para mulatos claros, mulatos médios e mulatos escuros, calculada pelo autor desta tese.

encontrado nos brancos (441,4), enquanto que em Curitiba o maior valor médio foi encontrado nos negros (156,7). Assim, a distância média entre os locais de nascimento dos genitores dos indivíduos estudados em Belém é bastante elevada.

Com relação ao raio matrimonial médio, os valores médios (em km) calculados para Belém no presente estudo e para Curitiba (CULPI, 1981), de acordo com os grupos raciais, apresentam distribuição semelhante às observadas para a distância migracional média e para a distância marital, uma vez que, em Belém, o maior valor médio foi encontrado nos brancos (391,1) e em Curitiba, nos negróides (298,6) (Tabela 31).

Podemos verificar, portanto, com base na distância migracional média, na distância marital e no raio matrimonial médio, que os indivíduos pertencentes ao grupo racial branco apresentam maior grau de mobilidade, em nossa amostra. Essa ocorrência pode ser atribuída principalmente a fatores sócio-econômicos, considerando que, em geral, entre os brancos, existe uma nítida tendência no sentido de maior diferenciação nos cargos ocupacionais, o que possibilita deslocamentos frequentes de um lugar para outro em função de atividades profissionais tais como bancários, oficiais das forças armadas, etc.

2. SISTEMAS ERITROCITÁRIOS ABO E Rh

A distribuição dos alelos desses sistemas eritrocitários, em nosso trabalho, revela a ocorrência de valores diferentes em relação à distribuição verificada nas populações parentais, como seria de se esperar para uma população tri-híbrida.

Os resultados obtidos em relação ao sistema ABO não mostraram diferenças significativas quando comparados com os verificados para outras populações do Norte do Brasil, o que sugere que a contribuição caucasóide, negra e indígena foi relativamente uniforme nessas populações (Tabela 32). Porém, os resultados verificados para o sistema Rh são significativamente diferentes, ($\chi^2_1 = 7,5; P < 0,01$), sugerindo ou que a contribuição indígena foi menor em populações do Estado do Amazonas (Manaus e Codajás),

Tabela 31 - Valores médios (em Km) do raio matrimonial médio, calculados para Curitiba e Belém, de acordo com o grupo racial

Localidade	Grupo Étnico	RMM	Referência
Curitiba	Branco	141,1	Culpi (1981)
Curitiba	Misto	353,2*	Culpi (1981)
Curitiba	Negro	298,6	Culpi (1981)
Belém	Branco	391,1	Presente estudo
Belém	Misto	210,3	Presente estudo
Belém	Negro	105,2	Presente estudo

* Média para mulatos claros, mulatos médios e mulatos escuros, calculada pelo autor desta tese.

Tabela 32 - Frequências gênicas do sistema ABO em populações do Norte do Brasil

Estado e Localidade	Nº estudado	Frequência Gênica			Referências
		I ⁰	I ^A	I ^B	
Amazonas					
Codajás	487	0,777	0,182	0,041	Montenegro (1959)
Manaus	1.882	0,779	0,172	0,049	Montenegro (1959)
Manaus	423	0,759	0,188	0,053	Santos & cols. (1982)
Pará					
Belém	274	0,715	0,177	0,108	Aben-Athar (1927)
Belém	1.192	0,744	0,185	0,070	Ayres & cols. (1976)
Belém	1.072	0,767	0,176	0,057	Corvelo (1983)
Belém	987	0,768	0,174	0,058	Presente estudo

ou que a contribuição negróide foi maior na população de Belém. Levando em consideração a história da formação das populações da Amazônia, nos inclinamos a aceitar a segunda hipótese (Tabela 33). Do mesmo modo, as distribuições dos sistemas ABO e Rh observadas em Belém e em outras populações do norte brasileiro, quando comparadas com as descritas para outras populações brasileiras, sugerem que a contribuição do elemento indígena na composição das populações da Amazônia foi bem maior que nas demais populações brasileiras (Tabelas 34 e 35).

3. COLINESTERASE DO SORO

Apesar da incidência do alelo atípico ser reduzida, podemos verificar que a frequência de heterozigotos CHE1 UA na população geral de Belém (0,018) é menor, porém, não significativamente diferente dos valores encontrados por SIMPSON & KALOW (1965) em nordestinos. Por outro lado, é significativamente menor que o valor de 0,052 encontrado em uma amostra do sudeste brasileiro por MAGNA & cols. (1980) ($\chi^2_1 = 5,54$; $P < 0,05$). É bem superior à descrita para populações negras, populações orientais e indígenas, sendo menor mas não significativamente diferente dos 0,034 descritos para uma população portuguesa (KATTAMIS & cols., 1962). A frequência de heterozigotos CHE1 UA, entre os brancos, na população de Belém (0,031) não difere da encontrada em caucasoídes da população de Curitiba (0,030) por CHAUTARD-FREIRE-MAIA & cols., 1983a) (Tabela 36).

Considerando a incidência de 0,0168 do alelo atípico em portugueses e sua ausência em negros e indígenas, parece-nos razoável admitir que a frequência de 0,0090 desse alelo, verificada na população tri-híbrida de Belém, possa ser explicada através do fluxo gênico de negros e indígenas na população caucasóide portuguesa que deu origem à população de Belém. Assim, a baixa frequência desse alelo em Belém, está de acordo com o esperado para uma população tri-híbrida, na qual os resultados devem divergir tanto dos encontrados nos ancestrais caucasóides como nos negróides e indígenas.

Tabela 33 - Frequências gênicas do sistema Rh em populações do Norte do Brasil.

Estado e Localidade	Nº estudado	Frequência gênica d	Referência
Amazonas			
Codajás	431	0,319	Montenegro (1959)
Manaus	1.800	0,272	Montenegro (1960)
Pará			
Belém	1.544	0,250	Corvelo (1983)
Belém	986	0,240	Presente estudo

Tabela 34 - Distribuição das frequências gênicas do sistema ABO em algumas populações brasileiras

Estado e localidade	Número estudado	Frequências gênicas			Referência
		I ^O	I ^A	I ^B	
Amazonas					
Codajás	487	0,777	0,182	0,041	Montenegro (1959)
Manaus	1.882	0,779	0,172	0,049	Montenegro (1960)
Manaus	423	0,759	0,188	0,053	Santos & cols.(1982)
Pará					
Belém	274	0,715	0,177	0,108	Aben-Athar (1927)
Belém	1.192	0,744	0,185	0,070	Ayres & cols. (1976)
Belém	1.544	0,770	0,180	0,050	Corvelo (1983)
Belém	978	0,768	0,176	0,058	Presente estudo
Ceará					
Fortaleza	1.540	0,688	0,243	0,069	Nunes Moreira (1963)
Bahia					
Salvador	841	0,696	0,230	0,074	Simões Jr. (1959)
Rio Grande do Sul					
Porto Alegre	225	0,690	0,215	0,093	Franco (1980)

Tabela 35 - Frequência do alelo d em algumas populações brasileiras

Estado e localidade	Nº	Frequência d	Referência
Pará			
Belém	1544	0,250	Corvelo (1983)
Belém	986	0,240	Presente estudo
Amazonas			
Manaus	1.800	0,272	Montenegro (1960)
Goiás			
Goiânia	3.396	0,247	Serra e cols. (1964)
Bahia			
Salvador	2.152	0,359	Novais (1953)
Minas Gerais			
Belo Horizonte	3.479	0,475	Versiani (1965)
São Paulo			
São Paulo	3.588	0,307	Branco-Ribeiro (1963)
Rio Grande do Sul			
Porto Alegre	1.000	0,342	Shansis & Carpi- lovsky (1956)

Tabela 36 - Comparação da distribuição da frequência do alelo CHE1*A em populações brasileiras

População	Nº estudado	Frequência de <u>CHE1*</u> <u>A</u>	Referência
Pará			
Belém	1.002	0,0090	Presente estudo
Nordestinos	2.138	0,0147	Simpson & Kalow (1965)
Bahia			
Salvador	772	0,0084	Chautard-Freire-Maia & cols. (1983b)
Sudeste	406	0,0259	Magna & cols. (1980)
Paraná			
Cúritiba +	1.015	0,0084	Chautard-Freire-Maia & cols. (1983a)
Curitiba + +	999	0,0150	Chautard-Freire-Maia & cols. (1983a)
Curitiba	200	0,0125	Donin & Lipinski (1980)

+ Negróides, ++ Brancos

O efeito do tempo de estocagem dos soros sobre a atividade da colinesterase do soro tem sido referido por vários autores. Segundo WITTER (1963), a enzima seria estável por várias semanas quando os soros são estocados de 0 a 5°C. JOHNSTON & HUFF (1965) referem que o congelamento e o descongelamento dos soros resulta em perda de aproximadamente 30% da atividade da enzima. Aceita-se que um soro ou plasma possa ser guardado a -20°C por vários anos sem que ocorra uma perda apreciável da atividade da esterase, desde que se evite o descongelamento sucessivo do material. Em nosso trabalho, os soros foram estocados a -20°C, descongelados apenas para a tipagem da colinesterase do soro, e o tempo médio que permaneceram congelados foi de 146 dias, variando de 13 dias até 19 meses, em alguns casos. Assim, podemos admitir que a correlação negativa estabelecida através da análise de regressão entre a atividade enzimática e o tempo de envelhecimento do material está dentro do esperado.

A influência de fatores biológicos e/ou ambientais sobre a atividade da colinesterase do soro em pessoas normais tem sido sugerida por diversos autores, embora os resultados sejam controvertidos, em vários deles. CALLAWAY & cols. (1951) não encontraram qualquer efeito do sexo e da idade. Do mesmo modo, VOHRAUS & KARK (1953) não encontraram correlação entre a atividade da colinesterase e sexo, idade, peso corporal, estatura e superfície corporal. KALOW & GUNN (1959), no entanto, encontraram correlação negativa entre a atividade enzimática e a idade, e correlação positiva com o peso corporal. PLUM (1960) verificou que os níveis de atividade colinesterásica eram mais elevados no sexo masculino, embora tenha observado exatamente o oposto em uma pequena amostra de indivíduos com idade superior a 45 anos de idade. SIMPSON & KALOW (1963) observaram que a atividade da enzima diminuía com a idade em crianças, e que era maior no sexo masculino, em adultos. Todavia, não observaram efeito do sexo em crianças. WETSTONE & LA MOTTA (1965) também verificaram que a atividade colinesterásica era maior no sexo masculino. Por outro lado, SIMPSON (1966) verificou que o sexo, a idade e a estatura não tinham efeitos significativos sobre a atividade enzimática, em adultos. Em crianças, não ob-

servaram efeitos significativos do peso corporal, do sexo e da estatura. No entanto, encontraram correlação positiva da atividade da enzima com o hematócrito e o peso corporal em adultos. Em crianças, observaram correlação positiva da atividade enzimática com o hematócrito e negativa com a idade. SCOTT & cols. (1970) encontraram correlação negativa entre a idade de indivíduos C5- não tipados para o loco CHE1, enquanto que PROPERT & BRACKENRIDGE (1976) verificaram que a atividade da enzima diminui com a idade, em adultos, e que é mais elevada no sexo masculino.

Nossos resultados mostraram que a atividade da colinesterase do soro aumentou com a idade, em uma amostra na qual cerca de 82% dos indivíduos tinham menos de 40 anos, com média de idade igual a $30,5 \pm 9,8$ DP e mediana igual a 28,3 anos.

VAN ROS & VERVOORT (1973) verificaram que a atividade da colinesterase do soro era significativamente maior em caucásios belgas do que em negros do Zaire e atribuíram esse fato a uma provável deficiente nutrição desses africanos, desde a infância, ou mesmo a disfunções hepáticas, visto que esses fatores interferem na atividade da enzima, a exemplo do que ocorre em relação a outras proteínas plasmáticas sintetizadas no fígado, como a transferrina e a haptoglobina.

Em nosso trabalho, através de regressão múltipla escalonada, observamos correlação significativa entre a atividade de colinesterásica e a raça, no sentido de que a atividade diminuiu à medida que a amostra se tornou mais composta por negros, até o momento em que entrou a variável profissão ($b = -0,0185$; $t = 2,1091$; ∞ GL; $P < 0,05$). Ao final do modelo, o coeficiente de regressão calculado para esses dados (atividade da colinesterase do soro e raça) não diferiu significativamente de zero ($b = -0,01681$; $t = 1,902$; ∞ GL; $P > 0,05$).

Por outro lado, nossos resultados revelaram que o percentual de inibição da colinesterase do soro, dentro de cada fenótipo, diminuiu no sentido dos brancos para os negros, o que sugere a existência de fatores biológicos e/ou ambientais influenciando na atividade da enzima.

4. MISTURA RACIAL

Os valores de mistura racial obtidos para a população de Belém, no presente trabalho, a exemplo dos trabalhos de outros autores, sugerem uma contribuição indígena inferior à estimada para as populações de Manaus (OTTENSOOSER, 1962 ; SANTOS & cols., 1982), Codajás (OTTENSOOSER, 1962) e Parintins (SCHÜLER, 1982). Em relação ao componente negróide, os resultados por nós obtidos também sugerem uma contribuição mais significativa dessa etnia nas populações de Manaus e Codajás, de acordo com as estimativas feitas por OTTENSOOSER (1962). Em consequência, a proporção de mistura caucasóide estimada para a população de Belém no presente estudo é bem maior que a verificada para Manaus e Codajás por esse autor. Por outro lado, os valores obtidos para o componente negróide da população de Belém, em nosso trabalho, são bem superiores aos obtidos para Manaus (SANTOS & cols., 1982) e para Parintins (SCHÜLER, 1982).

A sugestão de que a contribuição do componente negróide é muito mais significativa nas populações de Manaus e Codajás do que em Belém, de acordo com OTTENSOOSER (1962), é surpreendente. Historicamente, o fluxo de escravos negros para o Amazonas foi muito menor que no Pará, e em especial em Belém, que foi a porta de entrada dos escravos negros trazidos da África. Deste modo, podemos considerar que essa discrepância pode ser atribuída ao método de análise e/ou aos marcadores utilizados para o estudo.

A proporção do componente caucasóide por nós estimada para Belém é semelhante à observada por outros autores para essa população, estando de acordo com a sugestão de SALDANHA (1965) de que esse componente racial é relativamente constante em populações brasileiras (em torno de 50%), enquanto que os componentes negro e indígena podem variar de um lugar para outro. Na população de Belém, em termos gerais, podemos considerar que os componentes negro e indígena não são significativamente diferentes.

Nossos resultados, obtidos pelo método de OTTENSOOSER (1962), e utilizando como marcadores os alelos CHE1*A e I^0 ,

Tabela 37 - Demonstração das estimativas da composição racial da população de Belém e de outras populações do Norte do Brasil

Populações	Proporção dos componentes			Marcadores utilizados	Métodos	Referências
	Branco	Negro	Índio			
Belém (PA)	50	33	17	R ⁰ , Di ^a	Ottenssooser (1962)	Ayres & cols. (1968)
Belém (PA)	53	27	20	Gm	Krieger & cols. (1965)	Schneider (1976)
Belém (PA)	54	24	22	Gm, ABO, Rh, MN, Se, Di, Hb e Hp	Krieger & cols. (1965)	Schneider (1976)
Belém (PA)	69	15	16	Hpl, HbS, Di ^a	Ottenssooser (1962)	Franco & cols. (1973)
Belém (PA)	48	22	30	TfDl, I ^A	Ottenssooser (1962)	Corvelo (1983)
Belém (PA)	49	31	20	I ⁰ , I ^A	Elandt-Johnson (1970)	Corvelo (1983)
Belém (PA)	53	23	24	I ⁰ , <u>CHE1*A</u>	Ottenssooser (1962)	Presente estudo
Belém (PA)	45	24	31	I ⁰ , I ^A	Elandt-Johnson (1962)	Presente estudo
Codajás (AM)	19	51	29	I ⁰ , r, R ⁰	Ottenssooser (1962)	Ottenssooser (1962)
Manaus (AM)	29	36	39	I ⁰ , r, R ⁰	Ottenssooser (1962)	Ottenssooser (1962)
Manaus (AM)	61	10	29	Hpl, I ⁰ , HbS	Ottenssooser (1962)	Santos & cols. (1982)
Parintins (AM)	67	4	29	ABO, Rh, Hb, ESD, CA2, Tf, Cp, Al	Ottenssooser (1962)	Schüller & cols. (1982)

foram bastante semelhantes aos obtidos por SCHNEIDER (1976) através do método de máxima verossimilhança proposto por KRIEGER & cols. (1965), utilizando como marcadores o sistema Gm isoladamente e em conjunto com outros sete sistemas. No entanto, pelo método de máxima verossimilhança proposto por ELANDT-JOHNSON (1970) e empregando como marcadores os alelos I^0 e I^A , nossos resultados foram menos semelhantes no que se refere aos componentes negro e indígena. A proporção de mistura indígena calculada empregando essa metodologia (31%), é o maior valor obtido para a população de Belém nos vários estudos já realizados. Certamente, essas diferenças refletem, em parte, a sensibilidade dos métodos empregados, bem como a eficiência dos marcadores utilizados para avaliar o grau de mistura racial.

MAGNA & cols. (1980) sugeriram que a frequência do alelo CHE1*A, entre os caucasóides que participaram da formação da população tri-híbrida do nordeste brasileiro, fosse maior que a verificada comumente entre populações européias. Considerando que os primeiros colonizadores portugueses no Pará vieram do nordeste brasileiro (Maranhão e Pernambuco), poderíamos admitir que a população do Pará e as populações da Amazônia, em geral, possam ter ancestrais caucasóides semelhantes às das populações nordestinas, embora haja a possibilidade de uma diferenciação genética em função do "efeito fundador". Para testar a sugestão de MAGNA & cols. (1980) calculamos os componentes raciais da população de Belém adotando a frequência de 0,0259 para o alelo CHE1*A na população ancestral caucasóide, que é superior à verificada por KATTAMIS & cols. (1962) em portugueses (0,0168). As proporções de mistura branca, negra e indígena (35%, 37% e 28%, respectivamente), revelam-se discrepantes em relação aos resultados anteriormente obtidos para essa população, sugerindo, portanto, que a hipótese de MAGNA & cols. (1980) não se aplica às populações do norte do Brasil.

V - RESUMO E CONCLUSÕES

A amostra investigada foi constituída de 1.002 indivíduos da população de Belém (Pa), com idades entre 16 a 63 anos (93% homens e 7% mulheres). A classificação racial indicou 259 brancos, 639 mistos, 91 negros e 5 japoneses. Eles foram estudados em relação aos sistemas da colinesterase do soro (loco CHE1), ABO e Rh. O sistema da colinesterase do soro foi tipado pelo método descrito por MORROW & MOTULSKY (1968), utilizando o Ro 2-0683 como inibidor. As variantes foram retestadas de acordo com DIETZ & cols. (1973) com fluoreto de sódio e dibucaína. Os principais resultados foram os seguintes:

a) Fenótipos intermediários (CHE1 UA) foram detectados somente em brancos (3,08%) e em mistos (1,57%) correspondendo a uma frequência de 1,8% na amostra total.

b) Análises de regressão múltipla escalonada revelaram que: 1. a atividade da colinesterase foi positivamente correlacionada com a idade e negativamente correlacionada com o tempo de estocagem dos soros; 2. o percentual de inibição da colinesterase dentro de cada fenótipo, diminui com o aumento do componente negróide da amostra. A correlação observada com a raça sugere que outros fatores genéticos e/ou ambientais influenciam a atividade da colinesterase do soro.

c) Em relação aos sistemas ABO e Rh, os indivíduos foram classificados como segue: 59,0% (O), 29,7% (A), 9,2% (B), 2,1% (AB); 94,2% Rh positivo e 5,8% Rh negativo.

d) Os valores obtidos para os parâmetros de dispersão foram os seguintes: a distância migracional média foi de 344 km; a distância marital média entre os progenitores dos indivíduos estudados foi de 239 km e o raio matrimonial médio 252,2 km.

e) A estimativa da mistura racial foi feita através de dois modelos. Pelo método de OTTENSÖOER (1962), utilizando os sistemas da colinesterase do soro (alelo CHE1*A) e ABO (alelo

I⁰) como marcadores, os componentes branco, negro e indígena foram 53%, 23% e 24%, respectivamente. Pelo método de máxima verossimilhança descrito por ELANDT-JOHNSON (1970), empregando o sistema ABO como marcador, as proporções de mistura racial calculadas foram as seguintes: 45% de brancos, 24% de negros e 31% de indígenas.

Os resultados obtidos no presente trabalho nos permitiram concluir que:

a) A frequência de heterozigotos CHE1 UA na população de Belém (1,8%) é menor mas não significativamente diferente da observada em 2.138 nordestinos brasileiros (2,8%) por SIMPSON & KALOW (1965). É significativamente menor que a frequência de 5,2% descrita por MAGNA & cols. (1980) em 406 caucasoídes do sudeste brasileiro, mas não difere significativamente da observada em portugueses (3,4%) por KATTAMIS & cols. (1962);

b) a influência de fatores genéticos e/ou ambientais sobre a atividade da colinesterase do soro deve ser mais extensivamente estudada, tendo em vista os resultados contraditórios que têm sido descritos;

c) a composição racial das populações da Amazônia parece ser relativamente uniforme, levando-se em consideração a distribuição dos fenótipos e frequências gênicas do sistema ABO. Por outro lado, os resultados obtidos em relação ao sistema Rh sugerem que a contribuição negra foi menor nas populações do Estado do Amazonas;

d) a contribuição do elemento indígena foi bem maior em populações da Amazônia do que nas demais populações brasileiras, levando-se em conta a distribuição dos fenótipos e frequências gênicas dos sistemas ABO e Rh;

e) a ocorrência de valores médios de migração e distância marital mais elevadas entre os brancos em relação aos mestiços e negros pode ser atribuída a fatores sócio-econômicos;

f) a estimativa da composição étnica da população de Belém calculada no presente trabalho é semelhante à maioria dos resultados anteriormente obtidos para essa população: 50% branca, 25% negra e 25% indígena, aproximadamente.

VI - SUMMARY AND CONCLUSIONS

The sample investigated was composed of 1.002 individuals from Belém (PA), with ages varying from 16 to 63 years (93% males and 7% females). The racial classification indicated 259 Whites, 639 Mulattoes, 91 Negroes and 5 Japanese. They were examined in relation to the serum cholinesterase, ABO and Rh systems. The serum cholinesterase was typed by the method described by MORROW & MOTULSKY (1968), using the Ro 2-0683 as inhibitor. The variants were retested according to DIETZ & cols. (1973) with sodium fluoride and dibucaine. The main results were the following:

a) Intermediate phenotypes (CHE1 UA) were detected only in Whites (3,08%) and Mulattoes (1,57%) corresponding to a frequency of 1,8% for the total sample.

b) Stepwise-regression analyses show: 1. the activity was positively correlated with age and negatively correlated with days of storage; 2. the percentual of inhibition of the cholinesterase within each phenotype decreases with the increase of the negroid component of the sample. The observed correlation with race suggests further genetic and/or environmental factors influencing the cholinesterase activity.

c) In relation to the ABO and Rh systems, the individuals were classified as follows: 59,0% (O), 29,7% (A), 9,2% (B), 2,1% (AB); 94,2% Rh positive and 5,8% Rh negative.

d) The values obtained for the dispersal parameters were the following: the average migrational distance was of the order of 344 km; the average marital distance among the parents of individuals studied was of 239 km and the observed average parent-offspring distance, 252 km.

e) The estimates of racial admixture were done using two models. By the method of OTTENSÖOZER (1962), using the serum cholinesterase (gene CHE1*A) and ABO (gene I⁰) systems as markers, the White, Negroe and Indian components were of 53%, 23% and 24%, respectively. By the maximum likelihood method described by ELANDT-JOHNSON (1970), using the ABO system as marker, the proportion of racial admixture were: 45% of Whites, 24% of Negroes and 31% of Indians.

The following conclusions are evident from our study:

a) The frequency of CHE1 UA heterozygotes in the population of Belém is lower than, but not significantly different from that reported by SIMPSON & KALOW (1965) in 2.138 Northeastern Brazilians (2.8%). The frequency of CHE1 UA heterozygotes is, however, significantly lower than that reported by MAGNA & cols. (1980) in 406 Southeastern Brazilian Caucasoids (5.2%), but it does not differ significantly from that of the Portuguese population (3.4%; see KATTAMIS & cols. 1962);

b) Genetic and/or environmental factors influencing the cholinesterase activity must be more extensively studied in view of contradictory evidence reported in the literature;

c) The ethnic composition of Amazonian populations appears relatively homogeneous in respect to the phenotypic and the allelic frequencies of the ABO system. As against this, the frequencies of Rh alleles suggest that the black component of the populations of State of Amazonas was lower than that of Pará;

d) the Amerindian component of Amazonian populations was higher than in other Brazilian populations in respect to the phenotypic and the allelic frequencies of the ABO and Rh systems;

e) the average migration and marital distances were higher in whites than in mulattoes and blacks probably to different socio-economic conditions;

f) estimates of racial admixture in the Belém population were coincident with most of the previous studies of this population: approximately 50% White, 25% Black and 25% Amerindian.

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEN-ATHAR, J. Iso-aglutininas do sangue dos brasileiros. *Sci. Med.* Rio de Janeiro , 5:145-153, 1927.
- AGARWAL, D.P.; SCHENKENBECHER, S.; SRIVASTAVA, L.M.; GOEDDE , H. W. Spectrophotometrische bestimmungsmethode für serum cholinesterase varianten mit succinilbiscolin als substrat. *Z. Clin. Chem. Klim. Biochem.* 13:133-135, 1975.
- AGARWAL, D.P.; SRIVASTAVA, L.M.; GOEDDE, H.W. A note on suxamethonium sensitivity and serum cholinesterase variants. *Hum. Genet.* 32: 85-88, 1976.
- ALLOT, E.N. & THOMPSON, J.C. The familial incidence of pseudocholinesterase level . *Lancet*, 2:517, 1956.
- ALTLAND, K.; BUCHER, R.; KIM, T.N.; BUSH, H.; BROCKELMAN, C. GOEDDE, H.W. Population genetic studies on pseudocholinesterase polymorphism in Germany, Czechoslovakia, Finland and among Lapps . *Humangenetik*, 8:158-161, 1969.
- ALTLAND, K.; EPPLÉ, F.; GOEDDE, H.W. Pseudocholinesterase variants in Thailand and Japan . *Humangenetik*, 4:127-129, 1967.
- ANANTHAKRISHMAN, R.; KIRK, L.R. The distribution of some serum protein and enzyme groups systems in two endogamous groups in South India. *Indian J. Med. Rs.* 57:1011, 1967 (Cit. por STEEGMÜLLER, 1975).
- ARENDS, T.; DAVIES, D.A.; LEHMANN, H. Absence of variants of usual serum pseudocholinesterase in two endogamous groups in South American Indians. *Acta. Genet. (Basel)* 17:13-16, 1967.
- ASHTON, G.C.; SIMPSON, N.E. C5+ types of serum cholinesterase in a Brazilian population. *Am. J. Hum. Gen.* 18(5): 438 - 447, 1966.
- AYRES, M.; SALZANO, F.M.; CASTRO, I.V.; BARROS, R.M.S. Componentes raciais da população de Belém. *Ciênc. Cult.* 20:188-189, 1968.

- AYRES, M.; SALZANO, F.M.; FRANCO, M.H.L.P.; BARROS, R.M.S. The association of blood groups, ABH secretion, haptoglobins and hemoglobins with filariasis. *Hum. Hered.* 26:105-109, 1976.
- BAENA, A.L.M. Compêndio das eras da Província do Pará. *Santos e Santos Menor*, 1838.
- BECKER, C.E. Screening of 563 students for cholinesterase variants. *Clin. Chem.* 18:75-76, 1972.
- BEIGUELMAN, B. *Genética Médica*, vol. 3. EDART-EDUSP, São Paulo, 1979.
- BERNSTEIN, F. Fortgesetzte untersuchungen aus der Theorie der Blutgruppen. *Z. Ind. Abst. Vereb-Lehre* 56:233-273, 1930.
- BOULOUX, C.; GOMILLA, J.; LANGAMEY, A. Hemotypology of the Bedik. *Hum. Biol.* 44:289-302, 1972.
- BOURNE, J.G.; COLLIER, H.O.J.; SOMERS, G.E. Succinylcholine muscle relaxant of short action. *Lancet* 2:1225-1229, 1952.
- BRANCO-RIBEIRO, E. Os grupos sanguíneos ABO e câncer do estômago em São Paulo. *An. Paul. Med. Cir.* 86:87-95, 1963.
- CALLAWAY, S.; DAVIES, D.R.; RUTLAND, J.P. Blood cholinesterase levels and range of personal variation in a healthy population. *Br. Med. J.* 2:812-816, 1951.
- CARNEIRO, E. *A Conquista da Amazônia*. 2a. Edição - Editora Civilização Brasileira - Instituto Nacional do Livro, Rio de Janeiro, 1980.
- CAVALLI-SFORZA, L.L.; BODMER, W.F. *The Genetics of Human Populations*. W. H. Freeman, San Francisco, 1971.
- CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E.A.; CARVALHO, R.D.S.; DA SILVA, M.C.B.O.; SOUZA, M.G.F.; AZEVEDO, E.S. Frequencies of atypical serum cholinesterase in a mixed population of Northeastern Brazil. *Hum. Hered.* (in press, 1983a).
- CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E.A.; PRIMO-PARMO, S.L.; CANEVER DE LOURENÇO, M.A.; CULPI, L. Frequencies of atypical cholinesterase among Caucasians and Negroes from Southern Brazil. *Hum. Hered.* (in press, 1983b).
- CLITHEROW, J.N.; MITCHARD, M.; HARPER, N.J. The possible biological function of pseudocholinesterase. *Nature* 199:1000-1001, 1963.

- rase among Caucasians and Negroes from Southern Brazil. *Hum. Hered.* (in press, 1983 b).
- CORVELO, T.C.O. *Polimorfismo genético e mistura racial na população de Belém*. Rio de Janeiro, 1983. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- CRUZ, E.H. *História do Pará*. Ed. Governo do Estado do Pará. Vol. 1, 1973.
- CRUZ, J.M.; BENDER, K.; BURCKHARDT, K.; KÜPPERS, F.; BENKMMAN, H.G.; GOEDDE, H.W. Genetic studies of some red cells and serum protein polymorphisms in the population of Vilarinho da Furna (Portugal). *Trababs. Inst. Antropol. Univ. Porto*, 15, 1973.
- CULPI, L. *Migração, grupos sanguíneos ABO e Rh e tipos de hemoglobina na população de Curitiba*. Porto Alegre, 1981. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- CURTAIN, C.C.; GAJDUSEK, D.C.; KIDSON, C.; GORMAN, J.; CHAMPNESS, L.; RODRIGUES, R. Serum pseudocholinesterase levels and variants in the peoples of Papua and New Guiné. *Am. J. Trop. Med. Myg.* 14:671-677, 1965.
- DAS, P.K.; KATTAMIS, C.; HAIDAS, S.; LIDDELL, J. Validity of a screening test for typing serum cholinesterase variants among Greek populations. *Hum. Hered.* 25:429-441, 1975.
- DAVIES, R.O.; MARTON, A.V.; KALOW, W. The action of normal and atypical cholinesterase of human serum upon a series of esteres of choline. *Can. J. Biochem. Physiol.* 33:545-551, 1960.
- DIETZ, A.M.; RUBINSTEIN, H.M.; LUBRANO, T. Colorimetric determination of serum cholinesterase and its genetics variants by the propionylthiocholine-dithiobis procedure. *Clin. Chem.* 19 (11):1309-1313, 1973.
- DONIN, C.; LIPINSKI, E. Determinação da freqüência de fenótipos do sistema da colinesterase do soro (loco El) em uma amostra de 200 recém-nascidos da população de Curitiba. *Ciênc. Cult.* 32 (17):678, 1980.
- ELANDT-JOHNSON, R.C. *Probability models and statistical me-*

- thods in genetic*. New York. John Wiley & Sons, Inc., 1970.
- EVANS, F.T.; GRAY, P.W.S.; LEHMANN, H.; SILK, E. Sensitivity to succinylcholine in relation to serum cholinesterase. *Lancet* 1: 1229, 1952.
- FORBAT, A.; LEHMANN, H.; SILK, E. Prolonged apnoea following injection of succinylcholine. *Lancet* 2:1067, 1953.
- FRANCO, M.H.L.P. *Tipos de haptoglobina, hemoglobina e albumina em filarióticos e normais de Belém, Pa.* Porto Alegre, 1973. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- . *Dinâmica gênica e mistura racial em cinco populações brasileiras.* Porto Alegre, 1980. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- FRASER, G.R.; STEINBERG, A.G.; DEFARABAS, B.; MAYO, O.; STAMATOYANNOPOULOS, G.; MOTULSKY, G. Gene frequencies at loci determining blood-group and serum-protein polymorphism in two villages of North-Western Greece. *Am. J. Hum. Genetic* 21:46, 1969.
- FUNNEL, H.S.; OLIVER, W.T. Proposed physiological function of plasma cholinesterase. *Nature* 208:689-690, 1965.
- GAFFNEY, P.J.JR. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 49, 475-777, 1970 (Cit. por MUENSH & cols., 1976).
- GALLANGO, M.L.; ARENDS, T. Genotypical variants of pseudocholinesterase in myeloma patients. *Humangenetik* 7:104-108, 1969.
- GARCIA, C.H.; DIAZ, P.M. Atypical cholinesterase frequency in a Puerto Rican population. *Anesthesiology* 36 (1):81-82, 1972.
- GARRY, P.J. A manual and automated procedure for measuring serum cholinesterase activity and identifying enzyme variants. *Clin. Chem.* 17:197-198, 1971.
- . Atypical fluoride resistant cholinesterase genes: Absent in a native American Indian population. *Hum. Hered.* 27:433-436, 1977.
- GARRY, P.J.; DIETZ, A.A.; LUBRANO, T.; FORD, P.C.; JAMES, K.; RUBINSTEIN, H.M. New allele at cholinesterase locus I. *J. Med.*

Genet. 13: 38-42, 1976.

- GARRY, P.J.; OWEN, G.M.; LUBIN, A.H. Identification of serum cholinesterase fluoride variants by differential inhibition in tris and phosphate buffers. *Clin. Chem.* 18:105-109, 1972.
- GEREBTZOFF, M.A.; PHILIPPOT, E.; DALLEMAGNE, M.J. Recherches histochimiques sur les acétylcholine et choline esterase. 2. Activité enzymatique dans les muscle lents et rapides des mammifères et des oiseaux. *Acta. Anat.* 20:234-257, 1954.
- GIBLETT, E.R. *Genetic markers in human blood.* Oxford . Blackwell Scientific Publications, 1969.
- GLASS, B.; LI, C.C. The dynamics of racial intermixture - an analysis based on the American Negro. *Am. J. Hum. Gen.* 5:1-20, 1953.
- GOEDDE, H.W.; AGARWAL, D.P. Pseudocholinesterase variation. *Hum. Gent. (Supl.)* 1:45-55, 1978.
- GOEDDE, H.W.; ALTLAND, K. Pseudocholinesterase variants in Germany and Czechoslovakia. *Nature*, 189, 1203, 1963.
- GOEDDE, H.W.; ALTLAND, K. Evidence for the different silent genes in the human serum cholinesterase polymorphism. *Ann. New York Acad. Sci.* 151:540-544, 1968.
- GOEDDE, H.W.; ALTLAND, K.; BROSS, K. Genetik und Biochemie der Pseudocholinesterasen. *Dtsch. Med. Wschr.* 52, 2510, 1963 (Cit. por STEEGMÜLLER, 1975).
- GOEDDE, H.W.; BENKMANN, H.G.; SINGH, S.; DAS, M.B.; CHAKRAVARTI, M.R.; DELBRUCK, H.F.; FALTZ, G. Genetic survey in the population of Assam. *Hum. Hered.* 22:331-337, 1972 a.
- GOEDDE, H.W.; FUSS, W.; GEHRING, D.; BRITSCH, H. Studies on formal genetics of pseudocholinesterase polymorphism: An atypical segregation in a family. *Biochem. Pharmac.* 13:208-216, 1964.
- GOEDDE, H.W.; GEHRING, D.; HOFMANN, R.A. Biochemische Untersuchungen zur Frage der Existenz eines silent gene in Polymorphismus der Pseudocholinesterasen. *Humagenetik*, 1:607-620, 1965.
- GOEDDE, H.W.; HIRTH, L.; BENKMANN, H.G.; SINGH, S.; STAHN, M. ;

- PELLICER, A.; PELLICER, T. Serum protein and enzyme polymorphism in four Spanish populations. *Hum. Hered.* 22:135-146, 1972 b.
- GOEDDE, H.W.; HIRTH, L, L.; BENKMANN, H.G.; SINGH, S.; WENDT, G. Family studies on the third component of complement (C'3), α_1 antitrypsin and pseudocholinesterase polymorphism (locus E₁ and E₂) in the area of Marburg (Germany). *Humangenetik* 17:85, 1972 c .
- GUTSHE, B.B.; SCOTT, E.M.; WRIGHT, R.C. Hereditary deficiency of pseudocholinesterase in Eskimos. *Nature (Lond.)* 215:322 - 323, 1967.
- HANEL, H.K.; VIBY-MOGENSEN, J.; SCHAEERLHUSKY DI MUCKADELL. Serum cholinesterase variants in the Danish population. *Acta. Anaesth. Scand.* 22:305-307, 1978.
- HARRIS, H.; HOPKINSON, D.A.; ROBSON, E.B. Two dimensional electrophoresis of pseudocholinesterase components in human serum. *Nature* 196:1296-1298, 1962.
- HARRIS, H.; HOPKINSON, D.A.; ROBSON, E.B.; WHITTAKER, M. Genetic studies on a new variant of serum pseudocholinesterase detected by electrophoresis. *Ann. Hum. Genet.* 26:359-382, 1963.
- HARRIS, H.; WHITTAKER, M. Differential inhibition of human serum cholinesterase with fluoride. Recognition of two new phenotypes. *Nature* 191:496-498, 1961.
- HARRIS, H.; WHITTAKER, M. The serum cholinesterase variants. A study of twenty two families selected by the intermediate phenotype. *Ann. Hum. Genet.* 26:59-72, 1962.
- HARRIS, H.; WHITTAKER, M.; LEHMANN, H; SILK, E. The pseudocholinesterase variants. Esterase levels and dibucaine numbers in families selected through suxamethonium sensitive individuals. *Acta. Genet.* 10:1-16, 1960.
- HART, S.M.; MITCHELL, J.V. Suxamethonium-in the absence of pseudocholinesterase. A case report. *Br. J. Anaesth.* 34:207-209, 1962.
- HEILBRONN, E. Action of fluoride on cholinesterase. *Acta. Chem. Scand.* 19:1333-1346, 1965.

- HERZOG, P.; ORDOVÁ, A.; BOHATOVÁ, J. Serum protein polymorphism in North Vietnan. *Hum. Hered.* 26:203-206, 1976.
- HIERNAUX, J. La diversité humaine en Afrique subsharienne. *Éditions de L'institut de Sociologie. Université Libre de Bruxelles*, 1968.
- HIRSZFELD, L.; HIRSZFELD, H. Essai d'application des méthodes sérologiques au problème des races. *Anthropologie*, Paris, 29:505-507, 1918.
- HODGKIN, W.E.; GIBLETT, E.R.; LEVINE, H.; BAUER, W.; MOTULSKY, A.R. Complete pseudocholinesterase deficiency: genetic and immunologic considerations. *J. Clin. Invest.* 44:486-493, 1965.
- HORSFALL, W.; LEHMAN, H.; DAVIES, D. Incidence of pseudocholinesterase variants in Australian aborigines. *Nature (Lond.)* 199:1115. 1963.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA - IBGE. *Recenseamento Geral*, 1970.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA - IBGE. *Recenseamento Geral (dados preliminares)*, 1980.
- JOHNSTON, D.G.; HUFF, N.C. Stability of cholinesterase in frozen plasma. *Clin. Chem.* 11:729-732, 1965.
- JUUL, P. Human plasma cholinesterase isoenzymes. *Clin. Chem. Acta* 19:205-213, 1968.
- KALOW, W. Familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* 2:576, 1956.
- . Cholinesterase types, in WOLSTENHOLME, G.E.W. & O'CONNOR, C.M. Eds. *Ciba Foundation Symposium on Biochemistry of Human Genetics*, Little, Brown, 1959.
- KALOW, W.; DAVIES, R.O. The activity of various esterase inhibitors towards atypical human serum cholinesterase. *Biochem. Pharmacol.* 1:183-192, 1958.
- KALOW, W.; GENEST, K. A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of dibucaine numbers. *Canad. J. Physiol.* 35:339-346, 1957.
- KALOW, W.; GUNN, G.R. Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum. *Ann. Hum. Genet.* 13:239-250, 1959.
- KALOW, W.; STARON, N. On distribution and inheritance of atypical forms of human cholinesterase, as indicated by di-

- bucaine numbers. *Canad. J. Biochem. Physiol.* 35:1305-1320 , 1957.
- KATTAMIS, C.H.; ZANNOS-MARIOLEA, L.; FRANCO, A.P.; LIDELL, J. ; LEHMANN, H.; DAVIES, D. Frequency of atypical pseudocholinesterase in British and Mediterranean populations. *Nature (Lond.)*, 196:599-600, 1962.
- KING, H.; DIXON, R.J. A source of error in the determination of inhibitors constants of serum cholinesterase. *Brit. J. Anaesth.* 42 :698-701, 1970.
- KRIEGER, H.; MORTON, N.E.; MI, M.P.; AZEVEDO, E.; FREIRE-MAIA, A.; YASUDA, N. Racial admixture in Northeastern Brazil. *Ann. Human. Genet.* 29:113-125, 1965.
- LA DU, B.N.; DEWALD, B. Genetic regulation of plasma cholinesterase in man. *Adv. Enzyme Regulation.* 9:317-332, 1971.
- LA MOTTA, R.V.; McCOMB, R.B.; NOLL, C.R.JR.; WETSTONE, H.J.; REIFRANK, R.F. Multiple forms of serum cholinesterase. *Arch. Biochem. Biophys.* 124:299-305, 1968.
- LA MOTTA, R.V.; McCOMB, R.B.; WETSTONE, H.J. *J. Physiol. Pharmacol.* 43:313, 1965 (Cit. por LUBIN e cols., 1971).
- LA MOTTA, R.N.; WORONICK, C.L.; REIFRANK, R.F. Multiple forms of serum cholinesterase: molecular weights of the isoenzymes. *Arch. Biochem. Biophys.* 136:448-451, 1970.
- LAWRENCE, S.H.; MELNICK, P.J. Enzymatic activity related to human serum beta-lipoproteins: histochemical, imuno-electrophoretic and quantitative studies. *Pro. Soc. Exptl. Biol. Med.* 107 :998-1001, 1961.
- LEHMANN, H.; LIDDELL, J.; BLACKWELL, B.; O'CONNOR, D.C.; DOWS, A. V. Two further pseudocholinesterase phenotypes as causes of suxamethonium apnoea. *Br. Med. J.* 1:1116, 1963.
- LEHMANN, H.; PATSON, V.; RYAN, E. The inheritance of an idiopathic low plasma pseudocholinesterase level. *J. Clin. Path.* 2: 554, 1958.
- LEHMANN, H.; RYAN, E. The familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet.* 2:124, 1956.

- LIDDELL, J.; LEHMANN, H.; DAVIES, D. Harris and Whittaker's pseudocholinesterase variant with increased resistance to fluoride. *Acta. Genet.* 13:95-108, 1963.
- LIDDELL, J.; LEHMANN, H.; SILK, E. A silent pseudocholinesterase gene. *Nature*, 193:561-562, 1962.
- LISKER, R.; DE MORAL, C.; LORIA, A. Frequency of the atypical pseudocholinesterase in four Indian (Mexican) tribes. *Nature (Lond.)*, 202:815, 1964.
- LISKER, R.; LORIA, A.; ZARATE, G. Studies on several genetic hematological traits of the Mexican population. *Am. J. Phys. Anthropol.* 27:27-32, 1967.
- LOCKRIDGE, O.; ECKERSON, H.W.; LA DU, B.N. Interchain disulfide bonds and subunits organization in human serum cholinesterase. *J. Biol. Chem.* 254(17):8324-8330, 1979.
- LOCKRIDGE, O.; LA DU, B.N. Comparison of atypical and usual human serum cholinesterase. *J. Biol. Chem.* 253(2):361-366, 1978.
- LOISELET, J.; SROUJI, G. Serum cholinesterase polymorphism in Libanese. *Ann. Genet. Basel.* 11:152-156, 1968.
- LUBIN, A.H.; GARRY, P.I.; OWEN, G.M. Sex and population differences in the incidence of plasma cholinesterase variant. *Science*, 173:161-173, 1971.
- MAGNA, L.A.; MORANDIN, R.C.; JUNIOR, N.P.; BEIGUELMAN, B. Frequency of the atypical serum cholinesterase in Southeastern Brazilian Caucasoids. *Rev. Bras. Genet.* 3(3):329-337, 1980.
- MASSON, P.; GUMANI, F.; PASSE, M. Fréquence des variants du locus E1 de la butyrylcholinesterase plasmatique dans une population française. *C.R. Acad. Sc. Paris.* 289:537-539, 1979.
- McALPINE, P.; CHEN, S.H.; COX, D.W.; DOSSETOR, J.B.; GIBLETT, E.; STEINBERG, A.C.; SIMPSON, N.E. Genetic markers in blood in Canadian Eskimo population with comparison of allele frequencies in circumpolar population. *Hum. Hered.* 24:114-142, 1974.
- MONTENEGRO, L. Grupos sanguíneos em amostra da população do Amazonas. *Anais 1a. Reunião Bras. Genet. Human.* 92-94, 1959.

- MONTENEGRO, L. Frecuencia de los grupos sanguíneos del sistema ABO y del factor 0 (Rh0) en Manaus. *Sangre*. 5:191-196, 1960.
- MORROW, A.; MOTULSKY, A.C. Population genetics of pseudocholinesterase variants. Studies with a rapid screening test. *Clin. Res.* 13:266, 1965.
- Rapid screening method for the common atypical pseudocholinesterase variants. *J. Lab. Clin. Med.* 71:350-356, 1968.
- MOURANT, A.E. *The distribution of human blood groups*. Charles & Thomas, Springfield, 1954.
- MOURANT, A.E.; KOPÉČ, A.C.; DOMANIEWSKASOBCZAK, K. *The distribution of the human blood groups and other polymorphisms*, 2a. ed. Londres. Oxford University Press, 1976.
- MOTULSKY, A.C.; MORROW, A. Atypical cholinesterase gene E_1^a : rarity in negroes and North Orientals. *Science*. 159:202-203, 1968.
- MUENSCH, H.; GOEDDE, H.W.; YOSHIDA, A. Human serum cholinesterase subunits and number of active sites of the major components. *Eur. J. Biochem.* 70:217-223, 1976.
- NEITLICH, W. Increased plasma cholinesterase activity and succinylcholine resistance: a genetic variant. *J. Clin. Invest.* 45:380-387, 1966.
- NEUMANN, S.; WALTER, H. Frequencies of pseudocholinesterase variants in Icelanders, Greeks and Pakistanis. *Nature (Lond.)* 219: 950, 1968.
- NOVAIS, M. Grupos sanguíneos na população de Salvador. *O hospital*. 43:471-480, 1953.
- NUNES MOREIRA, J.A. Análise estatística dos grupos sanguíneos humanos em Fortaleza. *Rev. Bras. Biol.* 23:355-360, 1963.
- OMOTO, K.; GOEDDE, H.W. Pseudocholinesterase variants in Japan. *Nature (Lond.)* 205:726, 1965.
- OTTENSOOSER, F. Cálculo do grau de mistura racial através dos grupos sanguíneos. *Rev. Bras. Biol.* 4:531-537, 1944.
- OTTENSOOSER, F. Analysis of hybrid populations. *Am. J. Hum. Genet.* 14:278-280, 1962.
- PLUM, C.M. Study of cholinesterase activity in nervous and mental disorders. *Clin. Chem.* 6:332-340, 1960.

- PROKOP, O. Die menschlichem blut-und serungruppen. Stuttgart
Fisher. 1971.
- PRONK, J.C. Atypical serum cholinesterase in the Netherlands.
Hum. Hered. 26:128-130, 1976.
- PROPERT; D.N.; BRACKENRIDGE, C.J. The relation of sex, age, sm_oking status, birth rank and parental ages to pseudocholines-
terase activity and phenotype in a sample of Australian Cauca-
sian adults.*Hum. Genet.* 32:181-188, 1976.
- RAMOS, A. *Introdução à antropologia brasileira*, 2a. ed. Rio
de Janeiro, Casa do Estudante do Brasil, 1951.
- RAO, P.K.; GOPALAM, K.B. High incidence of the silent allele at
cholinesterase locus 1, in Vysyas of Andhra Pradesh (Índia) .
Hum. Genet. 52:139-141, 1979.
- ROBINSON, A.R.; ROBSON, M.; HARRISON, A.P.; ZUELZER, W.W. A new
technique for differentiation of hemoglobin. *J. Lab. Clin. Med.*
50(5):745-752, 1957.
- ROBSON, E.B.; HARRIS, H. Further data on the incidence and ge-
netics of the serum cholinesterase phenotype C5+. *Ann. Hum.*
Genet. 29:403-408, 1966.
- RUBINSTEIN, H.M.; DIETZ, A.A.; HODGES, L.K.; LUBRANO, J.; CZE-
BOTAK, V. Silent cholinesterase gene: variations in the proper-
ties of serum enzyme in apparent homozygotes. *J. Clin. Invest.*
49 :479-486, 1970.
- SAED, S.A.; CHADWICK, G.R.; MILL, P.J. Action of proteases on
human plasma cholinesterase isoenzymes. *Biochem. Biophys. Act.*
299:186-192, 1971.
- SALDANHA, P.H. *Contribuição ao estudo genético da mistura ra-
cial*. Ribeirão Preto, 1965. Tese de Livre Docência. Faculdade
de Medicina de Ribeirão Preto, USP.
- SALZANO, F.M. Genetic polymorphisms in Brazilian populations.
In: Salzano, F.M. ed. *The ongoing evolution of Latin American
populations*. Springfield, C.C. Thomas. 531-559, 1971.
- SALZANO, F.M.; FREIRE-MAIA, N. *Populações brasileiras. Aspectos
demográficos, genéticos e antropológicos*. São Paulo. Compa-
nhia Editora Nacional e EDUSP. 1967.
- SANTOS, S.E.B. dos.; SALZANO, F.M.; FRANCO, M.H.L.P. Estudo ge-

- nético, demográfico e epidemiológico na população de Manaus. *Ciênc. Cult.* 34(7) :698-699, 1982.
- SAYEK, I.; KARASHASANOGLU, A.M.; OZAND, P.: *Turk. J. Pediat.* 9, 8, 1967. (Cit. por MOURANT e cols, 1976).
- SCHNEIDER, H. *O polimorfismo Gm e a mistura racial*. Porto Alegre, 1976. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- SCHÜLER, L.; SALZANO, F.M.; FRANCO, M.H.L.D.; MELO E FREITAS, M.J.; MESTRINER, M.A.; SIMÕES, A.L. Estudo genético e demográfico em Parintins, Amazonas. *Ciênc. Cult.* 34(7), 685, 1982.
- SCOTT, E.M.; POWERS, R.F. Human serum cholinesterase as a tetramer. *Nature New Biol.* 286:83-84, 1972.
- SCOTT, E.M.; WEAVER, D.D.; WRIGHT, P.C. Discrimination of phenotypes in human serum cholinesterase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 22:303-309, 1970.
- SCOTT, E.M.; WRIGHT, R.C. A third type of serum cholinesterase deficiency in Eskimos. *Am. J. Hum. Genet.* 28:253-256, 1976.
- SCHAAP, T.; FREZAL, J.; BRIARD-GUILLEMOT, M.L. & LAMM, M. Fréquence du gene E_1^a (cholinesterase atypique) dans une population française. *Inst. Nat. Sci. Rech. Med. (Paris)* 22: 1119 - 1127, 1967.
- SERRA, J.P.; SILVA, N.A.; MUNDIN, T.L. Grupos sanguíneos em Goiânia. *Ciênc. e Cultura* 16:127-128, 1964.
- SHANSIS, M.; CARPILOVSKY, J.C. Frequência dos grupos sanguíneos ABO e do fator Rh na população de Porto Alegre. *Rev. Bras. Biol.* 16:483-489, 1956.
- SIMÕES, Jr, J. Incidência do fator Rh e grupos sanguíneos ABO no meio universitário. 1a. *Reunião Bras. Genet. Hum.* 150-155, 1959.
- SIMPSON, N.E. Factors influencing cholinesterase activity in a Brazilian population. *Am. J. Hum. Genet.* 18:243-252, 1966.
- . Genetics of esterases in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 151: 699-709, 1968.
- . Polyacrilamide electrophoresis used for the detection of C5+ cholinesterase in Canadian Caucasians, Indians and Eskimos. *Am. J. Hum. Genet.* 24:317-320, 1972.

A second heterozygote for silent and fluoride resistant genes for serum cholinesterase. *J. Med. Genet.* 4:264-267, 1967.

SIMPSON, N.E.; ELLIOTT, C.R. Cholinesterase Newfoundland: A new succinylcholine-sensitive variant of cholinesterase at locus 1. *Am. J. Hum. Genet.* 33:366-374, 1981.

SIMPSON, N.E. & KALOW, W. Serum cholinesterase levels in families and twins. *Am. J. Hum. Gen.* 15:280-287, 1963.

. The "silent" gene for serum cholinesterase. *Am. J. Hum. Genet.* 76:180, 1964.

. Comparison of two methods for typing serum cholinesterase and prevalence of its variants in a Brazilian population. *Am. J. Hum. Gen.* 17:150-162, 1965.

SINGH, S.; AMMA, M.K.D.; SAREEN, K.N.; GOEDDE, H.W. A study of the pseudocholinesterase polymorphism among a Panjabi population. *Hum. Hered.* 21:388-393, 1971 a.

SINGH, S.; JENSEN, M.; GOEDDE, H.W. Pseudocholinesterase polymorphism among Lapp populations in Finland. *Humangenetik* 12:131-135, 1971 b.

SINGH, S.; SATERNUS, K.; MÜNSCH, H.; ALTLAND, K.; GOEDDE, H.W. ; ERIKSSON, A.W. Pseudocholinesterase polymorphism among Alanders (Finno-Swedes), Maris (Cheremises, USSR) and Greenland Esquimōs and the segregation of some E₁ and E₂ locus types in Finnish Lapp Families. *Hum. Hered.* 24:352-362, 1974.

STEEGMÜLLER, H. -On the geographical distribution of pseudocholinesterase variants. *Humangenetik*, 26:167-185, 1975.

SURGENOR, D.M.; ELLIS, D. Preparation and properties of serum and plasma proteins. Plasma cholinesterase. *J. Am. Chem. Soc.* 76, 6049, 1954.

SVENSMARK, O. Human serum cholinesterase as a sialo-protein. *Acta Physiol. Scand.* 52:267, 1961. (Cit. por GIBLETT, 1969).

SZEIMBERG, A.; PIPANO, S.; ASSA, M.; MEDALIE, J.H.; NEUFELD, H. N. High frequency of atypical pseudocholinesterase gene among Iraqi and Iranian. *Jews. Clin. Genet.* 3:123-127, 1972.

- SZEIMBERG, A.; PIPANO, S.; OSTFELD, E. Frequency of atypical cholinesterase in different population groups in Israel. *Acta. Anaesth. Scand. (Supl.)* 24:199-205, 1966.
- TASHIAN; R.E.; BREWER, G.J.; LEHMANN, H.; DAVIES, D.A.; RUCKNAGEL, D.L. Further studies on the Xavante Indians. V. Genetic variability in some serum and erythrocyte enzymes, hemoglobin and urinary excretion of B-aminoisobutyric acid. *Am. J. Hum. Genet.* 19:524-531, 1967.
- THOMPSON, J.C.; WHITTAKER, M. A study of the pseudocholinesterase in 78 cases of apnoea following suxamethonium. *Acta. Genet.* 16:209-222, 1966.
- TORTOLERO, M.; MEDINA, J.R. El componente C5 de la pseudocolinesterasa humana. Un estudio de una población andaluza. *Sangre.* 22 (5):606-611, 1977.
- Las isoenzimas C4 y C5 de la pseudocolinesterasa humana . *Sangre.* 23(2) :157-162, 1978.
- TRELA, F. *Med. Dows Mikrobiol.* 18:293, 1966. (Cit. por SIMPSON, 1968).
- VAN ROS, G.; VERVOORT, T. Frequencies of the "atypical" and C5 variants of serum cholinesterase in Zairians and Belgians. Detection of C5 variant by agar gel electrophoresis, with an acid buffer. *Ann. Soc. Belge. Med. Trop.* 53:663-644, 1973.
- VERGNES, H.; SEVIN, J.; CONSTANS, J. Le polymorphisme de la cholinesterase plasmatique dans les populations pyrénéennes. *Nouv. Rev. Fr. Hématol.* 22:105-114, 1980.
- VERGNES, H.; QUILICI, J.C. Le gene E₁^a de la pseudo-cholinesterase sérique chez les amerindiens. *Ann. Genet.* 13(2) :96-99, 1970.
- VERGOLINO E SILVA, A. Alguns elementos para o estudo do negro na Amazônia. *Museu Paraense Emílio Goeldi, Publicações Avulsas.* 8, 1968.
- VERSIANI, V. Incidência de grupos sanguíneos dos sistemas ABO, MN, Rh-Hr em Minas Gerais. *Ciênc. Cult.* 17:156-157, 1965.
- VORHAUS, L.J.; KARK, R.M. Serum cholinesterase in health and disease. *Am. J. Med.* 14:707-709, 1953.

- WALTER, H.; NEUMANN, S.; BACKHAVSZ, R.; NEMISKIRI, J. Population genetich undersuchunsen Über du pseudocholinesterasen varianten bei ungarn und Deustschen. *Humangenetik*, 1:551, 1965.
- WETSTONE, H.J.; LA MOTTA, R.V. The clinical stability of serum cholinesterase activity. *Clin. Chem.* 11:653-663, 1965.
- WHITTAKER, M. The pseudocholinesterase variants: esterase levels and increased resistance to fluoride. *Acta. Genet.* 14:281-285, 1964.
- The pseudocholinesterase variants: A study of fourteen families selected via the fluoride resistant phenotype. *Acta. Genet.* 17:1-12, 1967.
- Frequency of atypical cholinesterase in groups of individuals of different ethnographic origin. *Acta. Genet.* 18: 567-572, 1968a.
- The frequency of the fluoride resistant gene in a population of British students. *Acta. Genet. Estat. Med.* 18:563-566, 1968b.
- WHITTAKER, M.; BERRY, M. The pseudocholinesterase variants: a family segregating for two homozygotes with the fluoride resistant gene. *Hum. Hered.* 22:243-248, 1972.
- WHITTAKER, M.; LOWE, R.F. The cholinesterase variants found in some Africans tribes living in Rhodesia. *Hum. Hered.* 26: 380-383, 1976.
- WHITTAKER, M.; REYS, L. Plasma cholinesterase studies on South Bantus of Mozambique. *Hum. Hered.* 25:296-301, 1975.
- WILSON, J.B. The active surface of serum esterase. *J. Biol. Chem.* 208:123, 1954 (Cit. por GIBLETT, 1969).
- WITTER, R.F. Measurement of blood cholinesterase. *Arch. Env. Health.* 6:537-563, 1963.
- YOSHIDA, A.; MOTULSKY, A.C. A pseudocholinesterase variant (Cynthia) associated with elevated plasma enzyme activity. *Am. J. Hum. Genet.* 21:486-498, 1969.
- XAVIER DA CUNHA, A.; MORAIS, M.H.X. de. Os grupos sanguíneos dos portugueses. Distribuição regional dos sistemas A1A2BO e MN. *Contr. Antrop. Portug.* 7:17-36, 1959.